

STRUKTUR UND DEHYDRIERUNG DER α -AMINOALKYLIERUNGS- PRODUKTE VON PHENOLEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christoph Miller
aus Kirchheim unter Teck

1976

1975

STRUKTUR UND DEHYDRATION
DER AMMONIUM-ERLENZ-
PRODUKTE VON FRIEDRICH

Digitized by the Internet Archive
in 2026

STRUKTUR UND DEHYDRIERUNG DER α -AMINOALKYLIERUNGS- PRODUKTE VON PHENOLEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christoph Miller
aus Kirchheim unter Teck

1975

STRUKTUR UND DER VORBEREITUNG
DER AMINOALKYLIERUNG
PRODUKTE VON PHTHALEN

Thema: Struktur und Derivatisierung
der Aminoalkyl-Produkte
des Phthalen-Systems
an der Universität Leiden

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1976



Die vorliegende Arbeit entstand auf
Anregung und unter Anleitung von

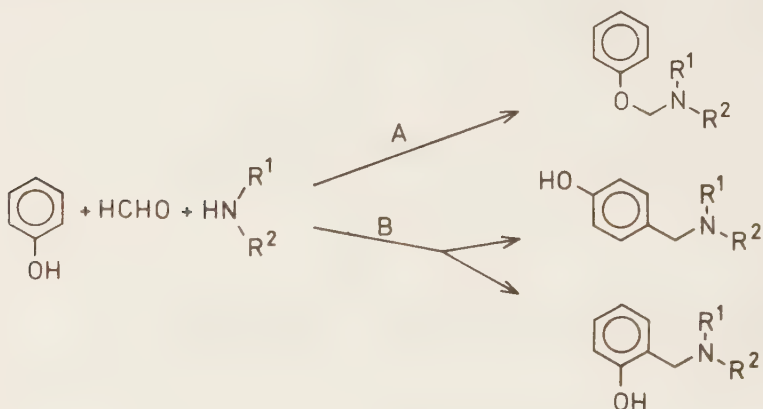
Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle
am Institut für Pharmazie der Freien
Universität Berlin.

Herrn Prof. Dr. H. Möhrle danke ich
für die Überlassung des Themas und die
vielseitige Förderung und Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Einleitung und Problemstellung	1
1. Aminoalkylierung verschieden substituierter Phenole mit sekundären Aminen	4
A) Aminomethylierung 2,6-disubstituierter Phenole	7
B) Aminomethylierung von Phenolen mit freier o- und p-Stellung	10
C) Aminomethylierung in 4-Stellung zwischen zwei Methylgruppen	20
D) Regeln für die Aminomethylierung bei Phenolen	22
2. Die Struktur von Produkten der "Betti-Reaktion" mit Ammoniak	24
3. Konformative Einflüsse bei der Dehydrierung von Phenolmannichbasen	36
4. Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen	
A) Von "Benzaldehyd"- und heterocyclischen Phenolmannichbasen	39
B) Von disubstituierten Phenolen mit offenkettigem Aminoalkylrest in p-Stellung	44
C) Von o-(Piperidinomethyl)-phenolen	46
D) Von p-aminomethylierten Phenolen mit cyclischem Aminanteil	49
5. Borkomplexe von Phenolmannichbasen	63
6. Nucleophile Austauschreaktionen von Phenolmannichbasen mit alkoholischen Lösungsmitteln	
A) Austauschreaktionen p-substituierter Mannichbasen	69
B) Austauschreaktionen o-substituierter Mannichbasen	73
Zusammenfassung	75
Beschreibung der Versuche	77

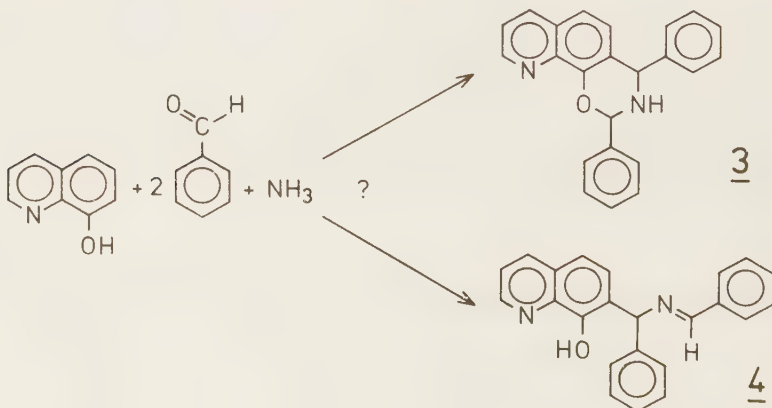
Bei der Darstellung solcher Verbindungen hatte sich aber gezeigt, daß verschiedene Reaktionsarten bei der Aminoalkylierung von Phenolen beschrieben sind.



Bei der Anwendung von sekundären Aminen:

A) Die *O*-Aminoalkylierung unter Bildung von *N,O*-Acetalen.

B) Die *C*-Aminoalkylierung, wobei die Begünstigung von Substitutionsstellen in der Literatur diskrepant ist.



Bei primären Aminen oder Ammoniak kommt noch eine weitere Reaktionsmöglichkeit zu Dihydrobenzoxazinen, sogenannten "Betti-Verbindungen" hinzu, wobei auch hier in der Literatur widersprüchliche Angaben über Vorliegen von Cyclo-Strukturen 3 oder Schiff'schen Basen 4 gemacht werden.

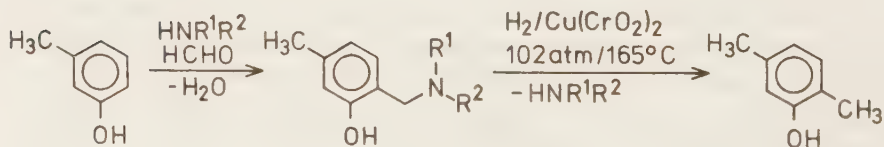
Ziel der Arbeit war daher:

- 1) Die Untersuchung der Aminoalkylierung von Phenolen verschiedenen Substitutionsmusters und die zweifelsfreie Klärung der entstehenden Mannichprodukte. Aufgrund von gezielt hergestelltem, ausreichendem Material sollten Regeln für die Reaktionsweise aufgestellt werden.
- 2) Bei Verwendung von Ammoniak als Aminkomponente bei der Betti-Reaktion festzustellen, ob bei den Umsetzungsprodukten eine offene oder cyclische Struktur vorliegt.
- 3) An den synthetisierten Modellsubstanzen mit gesicherter Struktur die intramolekulare Reaktionsbeteiligung von Phenolgruppen bei Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat im Hinblick auf sterische und induktive Effekte zu studieren und die Reaktionsprodukte zu identifizieren.

1. AMINOALKYLIERUNG VERSCHIEDEN SUBSTITUIERTER PHENOLE MIT SEKUNDÄREN AMINEN

Für die ersten beschriebenen Aminoalkylierungsprodukte von Phenolen wurde wegen der verminderten Alkalilöslichkeit eine Phenol-ätherstruktur postuliert²⁾. Dies wurde von Hildebrandt³⁾ und dann von Auwers⁴⁾ dahingehend korrigiert, daß Kernsubstitution eintritt, und zwar in p-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe.

Im Widerspruch zu dieser Annahme standen die Ergebnisse, die Caldwell und Thompson⁵⁾ bei der Hydrogenolyse verschiedener Phenolmannichbasen erhielten. So lieferte die Hydrogenolyse der Mannichbase von 3-Methylphenol 2,5-Dimethyl-phenol.



Desgleichen lieferte die Base des 2-Methyl-phenols 2,6-Dimethyl-phenol.

2) Dtsch.Reichs-Pat. 89979(1895); Frdl. 4, 98 (1899)

90907(1895); Frdl. 4, 101 (1899)

90908(1895); Frdl. 4, 102 (1899)

3) H.Hildebrandt, Nauyn-Schmiedebergs Arch.exp.Pathol.

Pharmakol. 44, 278 (1900); Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 4456 (1904)

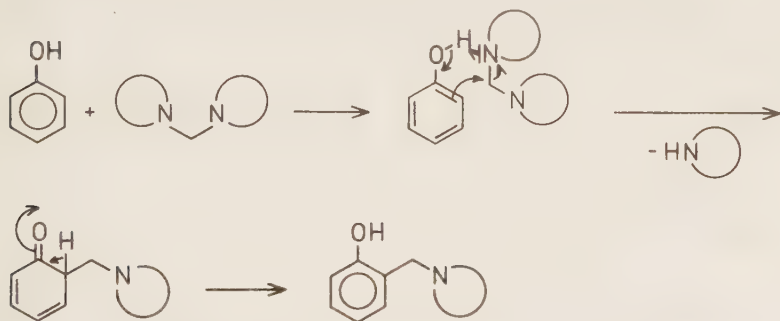
4) K.Auwers und A.Dombrowski, Liebigs Ann.Chem. 344, 280 (1906)

5) W.T.Caldwell und T.R.Thompson, J.Amer.chem.Soc. 61, 2354 (1939)

Die durch Hydrogenolyse entstandene Methylgruppe befand sich fast immer o-ständig zur Hydroxygruppe. Die einzige Ausnahme stellten 2,5-disubstituierte Phenole dar. So lieferte die Mannichbase von 2,5-Dimethyl-phenol bei der Hydrogenolyse 2,4,5-Trimethyl-phenol.

Diesen Autoren schien daher, da relativ geringe Abwandlungen des Phenols o- oder p-Substitution bedingen, keine Vorhersage über den Eintritt des Aminomethylrestes möglich. Erstmals fand Burckhalter⁶⁾, daß bei Verwendung von 2-Phenyl-phenol als H-acider Komponente sowohl o- als auch p-substituierte Verbindungen entstehen.

Den wesentlich größeren Anteil der o-Verbindung (42% : 13%) führt er auf den erleichterten Eintritt in o-Stellung zurück, da hierbei die Ausbildung eines 6-gliedrigen Chelat-Ringes⁷⁾ möglich ist.



In der gebildeten "ortho-Mannichbase" dürfte die innermolekulare Wasserstoffbrückenbindung für die verminderte Alkalilöslichkeit verantwortlich sein. Darauf deutet auch die Tatsache hin, daß von gleichen Phenolen die Piperidinomethyl-Verbindungen nicht löslich sind, während die Morpholinomethyl-Derivate, die eine geringere Basizität zeigen, Alkalilöslichkeit aufweisen⁸⁾.

6) J.H.Burckhalter, J.Amer.chem.Soc. 72, 5309 (1950)

7) J.H.Burckhalter, J.N.Wells und W.J.Mayer, Tetrahedron Letters (London) 21, 1353 (1964)

8) M.Julia und G.Tchernoff, Bull.Soc.chim.France (5) 22, 830 (1955)

Nach Kenntnis der Literatur mußten insbesondere folgende Punkte überprüft werden:

A) Liegt bei dem von Décombe⁹⁾ beschriebenen Kondensationsprodukt von 2-Äthyl-6-methyl-phenol, Formaldehyd und Dimethylamin eine Phenolätherstruktur vor?

B₁) Kommt es ganz allgemein bei Vorhandensein einer freien o- und p-Funktion, wie bei 2-Phenyl-phenol, zur Bildung von Isomeren?

B₂) Ist der bevorzugte Eintritt in p-Stellung bei 2,5-substituierten Phenolen vom Substituenten abhängig?

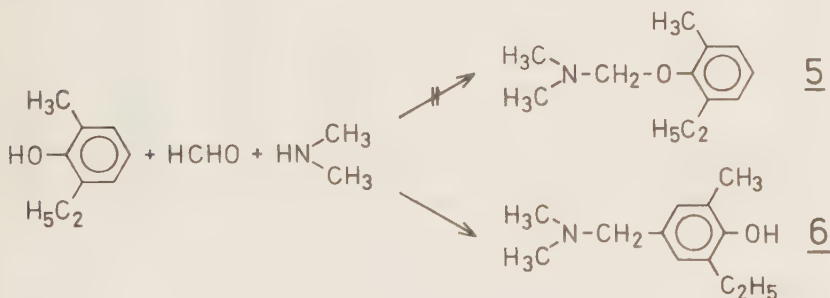
C) Erfolgt durch zwei Methylgruppen in 3- und 5-Position eine so starke sterische Abschirmung, daß in 4-Stellung keine Aminomethylierung mehr möglich ist?

9) J. Décombe, C.R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. 196, 866 (1933)

A) Aminomethylierung 2,6-disubstituierter Phenole

Umsetzungen von o-disubstituierten Phenolen, bei denen theoretisch nur eine p-Kernsubstitution oder eine Phenolätherbildung möglich ist, sind nur wenig untersucht worden^{4), 10)}.

So schrieb Décombe, trotz Kenntnis der Arbeit von Auwers⁴⁾, dem alkaliumlöslichen Reaktionsprodukt aus 2-Äthyl-6-methyl-phenol, Formaldehyd und Dimethylamin eine Phenolätherstruktur 5 zu, da in diesem Fall die Unlöslichkeit in Alkalihydroxiden mit Sicherheit nicht auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden konnte.



Nachdem neuere Untersuchungen von Böhme und Mitarbeitern¹¹⁾ an einfach substituierten Phenolen ergeben hatten, daß selbst bei der Reaktion von Natriumphenolaten mit Methylen-Imonium-Halogeniden keine Phenoläther entstehen, und eigene Untersuchungen gezeigt hatten, daß die Mannichbase aus β -Naphthol und Hexamethylentetramin im Gegensatz zu den Literaturangaben ein kernsubstitu-

10) A.Cohen, R.A.Hall, B.Heath-Brown, W.M.Parkes und A.H.Rees, Brit.J.Pharmacol.Chemotherapy 12, 194 (1957)

11) H.Böhme, E.Mundlos, W.Lehners und O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)

iertes Produkt darstellt¹²⁾, hegten wir Zweifel, ob die vorgeschlagene Struktur 1 richtig sei. Wir arbeiteten daher die Originalvorschrift⁹⁾ nach und konnten die von Décombe als Öl beschriebene Substanz nach Reinigung über das Perchlorat als kristalline Verbindung gewinnen.

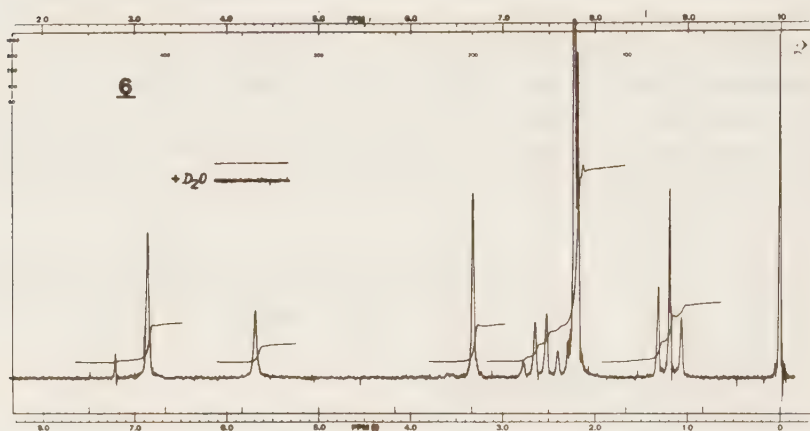
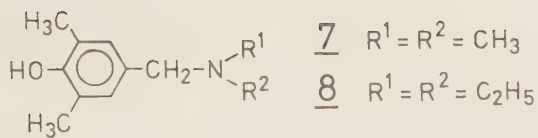


Abb. 1: NMR-Spektrum von 6 (CDCl_3)

Das NMR-Spektrum beweist die Struktur 6 durch das austauschbare Phenolproton bei $\delta = 5.67$ ppm und durch die Lage des Signals für die zum Stickstoff α -ständigen Methylenprotonen. Dieses Singulett müßte, wenn Struktur 5 zuträfe, nach der modifizierten Shoolery-Regel bei etwa 1 ppm tieferem Feld erscheinen.

Zwei weitere Mannichbasen 7 und 8, die wir mit 2,6-Dimethylphenol und offenkettigen sekundären Aminen darstellten, zeigten entsprechende Verhältnisse und konnten spektroskopisch eindeutig als C-Aminoalkylierungsprodukte erkannt werden.

12) H.Möhrle und B.Gusowski, Chem.Ber. 106, 2485 (1973)



Den chemischen Beweis für die Kernsubstitution lieferte die Dehydrierung mit Quecksilber(II)-AeDTA (s.S. 44).

B) Aminomethylierung von Phenolen mit freier o- und p-Stellung

Alle neueren Untersuchungen stützen die Befunde von Caldwell und Thompson⁵⁾, die besagen:

1. Es tritt bevorzugt o-Substitution ein.
2. Die gebildeten Verbindungen sind frei von Isomeren.

Nach einer kürzlich an 5- und 6-Hydroxyindolen durchgeführten Studie werden für den Ort des Eintritts der Aminoalkylgruppe primär elektronische Faktoren und erst in zweiter Linie sterische Einflüsse verantwortlich gemacht¹³⁾.

Da Alkylgruppen am Phenolkern nur einen geringen elektronischen Effekt ausüben¹⁴⁾, scheinen hier die Unterschiede in der Substitution nur aus sterischen Faktoren zu resultieren.

Demzufolge müßte aber auch bei anderen elektrophilen Substitutionsreaktionen der gleiche sterische Einfluß vorhanden sein und somit eine entsprechende Substitution bedingen. Für eine solche Gegenüberstellung bot sich insbesondere die Friedel-Crafts-Alkylierung an, bei der ebenfalls ein 6-Ring-Zwischenprodukt angenommen wird¹⁵⁾.

Die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte ist nicht vom verwendeten Amin abhängig. Die Umsetzungen von 2,5-Dimethylphenol mit Dimethylamin und Formaldehyd sowie von Thymol mit Pyrrolidin und Formaldehyd liefern die gleichen Reaktionsgemische wie die Mannichreaktionen mit Piperidin.

13) S.A.Monti und W.O.Johnson, Tetrahedron 26, 3685 (1970)

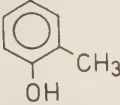
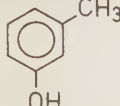
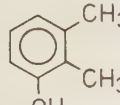
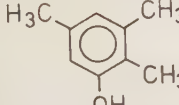
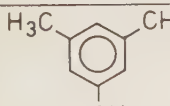
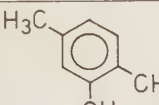
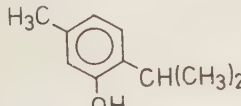
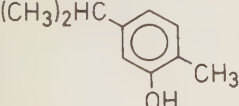
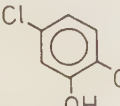
14) P.Sykes, Reaktionsmechanismen, Verlag Chemie, Weinheim S. 142 (1967)

15) G.A.Olah, Friedel-Craft's and related reactions, Interscience Publishers, Division of John Wiley and Sons Inc., New York - Sydney - London, II/1 (1964), S. 77.

16) S. 15, S. 211 ff.

17) W.Seidenfaden und D.Pawellek in Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl, Müller) 4. Aufl., Bd.X/1, S.463, Thieme, Stuttgart 1971

Tabelle 1a: Elektrophile Substitution bei Phenolen

Eingesetztes Phenol	Friedel Crafts Alkylierung ¹⁶⁾ Sub.-ort Ausb.	Nitrierung ¹⁷⁾ Sub.-ort Ausb.
 <u>9</u>	ortho 35% para 40%	ortho 25-28% para 75%
 <u>10</u>	ortho 60% di(2-/?) 14%	ortho 24% para 42%
 <u>11</u>	ortho 55% para ? di(2-/4-) 27%	ortho 36% para s.wenig di(2-/4-) 2%
 <u>12</u>	- -	- -
 <u>13</u>	- -	ortho 36% para 25%
 <u>14</u>	para ?	ortho para ?
 <u>15</u>	para 50%	di(bei überschuß) (2-/4-) ?
 <u>16</u>	? 20%	- -
 <u>17</u>	- -	ortho 80%

Eingesetztes Phenol	Aminomethylierung				Piperidin:HCHO:Phenol 4:4:1				Rf-Werte FM II MG
	Substitutionsort	Ausb., %	Nr.	Substitutionsort	Ausb., %	Nr.	Substitutionsort	Ausb., %	
<u>9</u>	ortho para di (2-/4-)	30 25 40	18 19 20	ortho para di (2-/4-)	10 - 15 5 80	18 19 20			0.92 0.19 0.36
<u>10</u>	ortho (6-Stellung) ortho (2-Stellung) para di (2-/4-Stellung)	60 2 (DC)* 10 25	21 22 23 24	ortho tri (2-/4-/6-) para di (2-/4-)	-- 60 5 30	21 25 23 24			0.69 0.05 0.20 0.39
<u>11</u>	ortho para di (2-/4-)	90 2 (DC)* 8	26 27 28	ortho para di (2-/4-)	10 -- 90	26 27 28			0.91 0.57 0.71
<u>12</u>	ortho di (2-/4-)	95 2 (DC)*	29 30	ortho di (2-/4-)	93 5	29 30			0.89 0.48
<u>13</u>	ortho di (2-/6-) di (2-/4-) tri (2-/4-/6-)	60 20 15 gering	31 32 33 34	ortho di (2-/6-) di (2-/4-) tri (2-/4-/6-)	-- 20 20 60	31 32 33 34			0.85 0.15 0.10 0.03
<u>14</u>	ortho para di (2-/4-)	10 70 20	35 36 37	ortho para di (2-/4-)	10 20 70	35 36 37			0.86 0.22 0.38
<u>15</u>	ortho para di (2-/4-)	25 60 15	38 39 40	ortho para di (2-/4-)	1 - 2 5 90 - 95	38 39 40			0.87 0.21 0.41
<u>16</u>	ortho para di (2-/4-)	3 - 4 90 - 95 5	41 42 43	ortho para di (2-/4-)	2 - 3 15 80	41 42 43			0.58 0.22 0.36
<u>17</u>	ortho para di (2-/4-)	20 60 20	44 45 46	ortho para di (2-/4-)	3 17 80	44 45 46			0.54 0.42 0.32
Tabelle 1b: Elektrophile Substitution bei Phenolen (Fortsetzung)									0.78

Die quantitative Abschätzung bezieht sich auf das DC.
(DC)* = nur dc nachgewiesen, nicht präparativ isoliert.

2,5-Dimethylphenol	ortho	10	*(DC) <u>47</u>	0.82
Dimethylamin	para	70	<u>48</u>	0.12
Formaldehyd	di	20	<u>49</u>	0.19
Thymol	ortho	20	*(DC) <u>50</u>	0.84
Pyrrolidin	para	70	<u>51</u>	0.16
Formaldehyd	di	10	*(DC) <u>52</u>	0.36

Tendenzmäßig paßt sich die Aminoalkylierung gut in das Gesamtbild der elektrophilen Substitution von Phenolen ein. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Mannichreaktion nie einheitliche Produkte entstehen, wenn zwei oder mehr Stellen für eine Substitution (zugänglich sind). Es werden in diesen Fällen immer Isomere und mehrfach substituierte Komponenten festgestellt.

Die gebildeten Verbindungen unterscheiden sich jedoch stark in ihrer Löslichkeit. Ortho-substituierte Derivate sind durch ihre Befähigung zur intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in dem zur Darstellung verwendeten Äthanol wesentlich besser löslich als die p-Verbindungen, die häufig auskristallisieren.

So wurde z.B. bei der Umsetzung von 2,5-Dimethylphenol mit Formaldehyd und Piperidin die auskristallisierte Mannichbase 36 beschrieben^{4), 5)}, die o- und di-substituierte Verbindung 35 und 39 offensichtlich aber übersehen.

Bis auf die 2,5-disubstituierten Verbindungen, die unten abgehandelt werden, stellte bei allen anderen untersuchten Phenolen (9 - 13) die o-Verbindung das Hauptprodukt.

Ähnlich wie beim 2-Phenylphenol, das Burckhalter⁶⁾ umsetzte, tritt auch beim 2-Methylphenol 9 in beträchtlichem Ausmaß (25%) p-Substitution ein. Bei allen anderen Verbindungen (10 - 13) ist der p-Anteil mit 2 bis maximal 10% nahezu gleichmäßig niedrig.

Bei 2,5-disubstituierten Verbindungen (14 - 17) macht das p-Produkt stets die Hauptmenge aus. Es entsteht in 60 - 90 proz. Ausbeute. Daneben tritt immer relativ viel disubstituiertes Derivat und nur beim Thymol 15 einigermaßen viel ortho-Verbindung (25%) auf.

Obwohl der Chlor-Substituent eine geringere Raumerfüllung aufweist als eine Methylgruppe, tritt auch hier bevorzugt p-Substitution auf. Ein Eintritt zwischen phenolische Hydroxy- und Alkyl- oder Chlorgruppe ist demnach sehr stark gehindert.

Dies zeigt auch die Aminoalkylierung von m-Kresol: s. folgende Seite

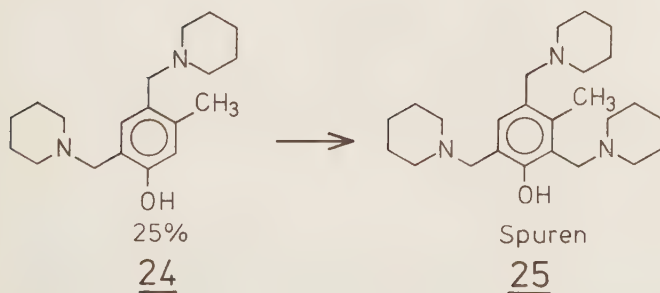
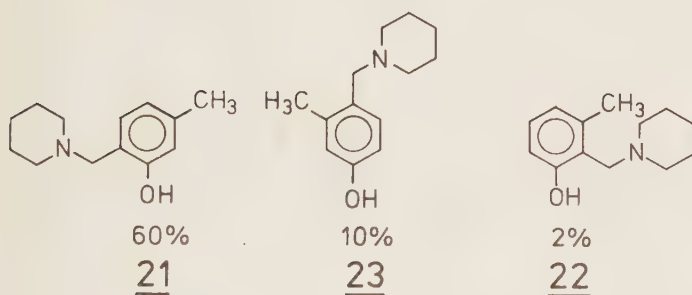
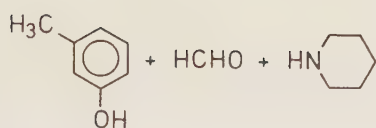
Im ersten Reaktionsschritt tritt bevorzugt o-Substitution zu 21 ein, und zwar p-ständig zur Methylgruppe. Dann entsteht relativ leicht die disubstituierte Verbindung 24 durch Eintritt der Aminomethylgruppe in p-Stellung zur Hydroxylgruppe und die weitere Umsetzung führt schließlich zur trisubstituierten Verbindung 25.

Da das in o-Stellung mono-aminomethylierte m-Kresol 21 grundsätzlich auch ein 2,5-disubstituiertes Phenol darstellt, ist der weitere Eintritt der Mannich-Reaktion in p-Stellung verständlich.

Zur Klärung der Konstitution der gebildeten Mannichbasen wurde die Kernresonanzspektroskopie als physikalische Methode herangezogen (s. folgende Seiten).

Den Beweis auf chemischem Wege lieferten:

- a) Borkomplexe (s.S. 63)
- und b) Dehydrierungsreaktionen (s.S. 46)



Kernresonanzspektroskopische Strukturanalyse

Als Beispiel hierfür werden die Protonenresonanzspektren der drei Mannichbasen des 2,5-Dimethylphenols diskutiert.

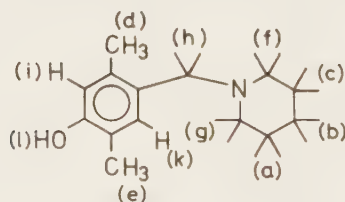
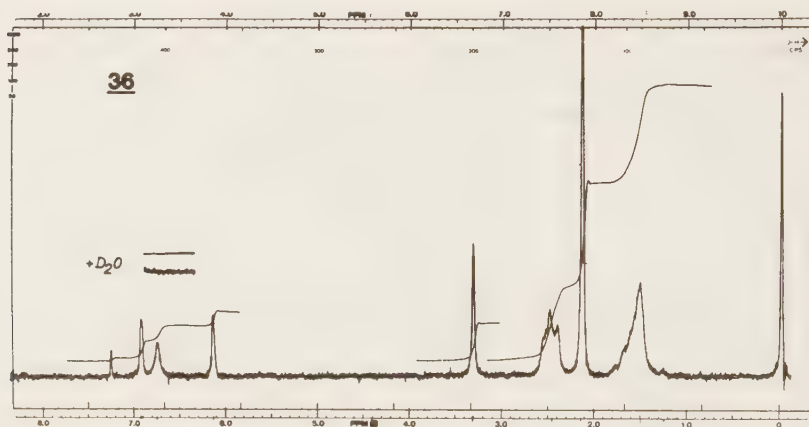


Abb. 2: NMR-Spektrum von 36 (CDCl_3)

Die 6 Protonen des Piperidinringes H_{abc} erscheinen als Multiplett zentriert bei $\delta = 1.5$ ppm. Die 2 aromatischen Methylgruppen H_{de} ergeben ein scharfes Singulett bei 2.13. Die 4 dem Stickstoff benachbarten Protonen des Piperidinringes H_{efg} sind als grobe Tri-

plettstruktur mit Schwerpunkt bei 2.46 zu erkennen. Die Methylenprotonen H_h liegen als Singulett bei 3.31. Das aromatische Proton H_i tritt bei 6.13 in Resonanz und zeigt erwartungsgemäß keine erkennbare p-Kopplung mit dem anderen aromatischen Proton H_k , dessen Signal bei 6.92 auftritt. Zwischen den beiden aromatischen Protonen zeigt ein Singulett bei 6.74 das austauschbare Proton H_l der Hydroxygruppe an. Auf Grund der Schärfe sowie der chemischen Verschiebung dieses Signals ist eine innermolekulare Wasserstoffbrücke auszuschließen.

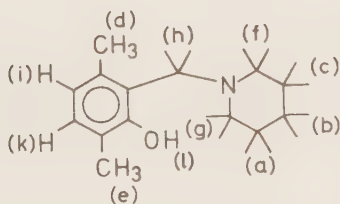
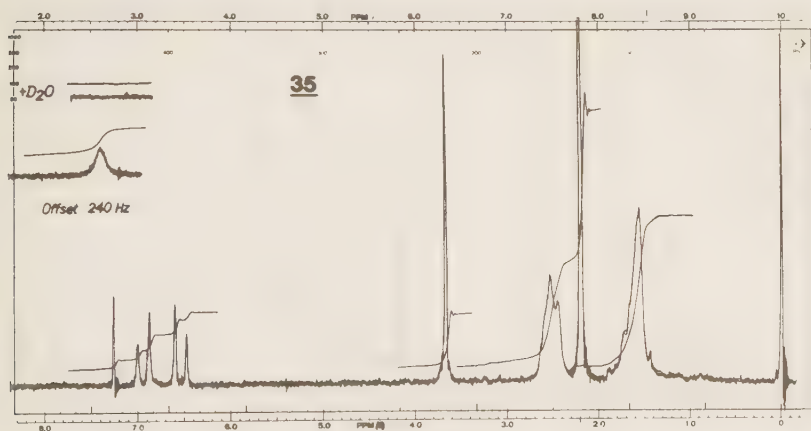


Abb. 3: NMR-Spektrum von 35 ($CDCl_3$)

Die Piperidinprotonen H_{abc} erscheinen wiederum als Multipllett zentriert bei $\delta = 1.58$ ppm, die beiden aromatischen Methylgruppen H_{de} als Singulett bei 2.2, die dem Stickstoff benachbarten Piperidin-

protonen H_{fg} als Multiplett bei 2.55. Die Methylenprotonen H_h sind gegenüber Verbindung 23 etwas zu tieferem Feld verschoben. Sie erscheinen als Singulett bei 3.68. Die beiden zueinander o-ständigen aromatischen Protonen H_{ik} zeigen ein AB-Spektrum. Die Kopplungskonstante beträgt $J(\text{ortho}) = 7.5 \text{ Hz}$. H_i liegt bei 6.55, H_k bei 6.92. Das Proton H_l der phenolischen Hydroxygruppe erscheint etwas breiter bei 11.4 ppm, deutlich zu tieferem Feld verschoben. Dies deutet auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen Hydroxygruppe und Aminstickstoff hin ^{18) , 19)}.

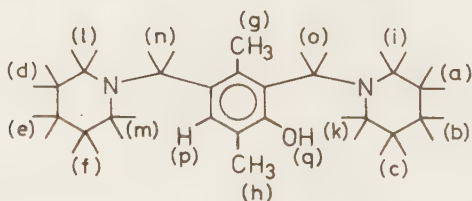
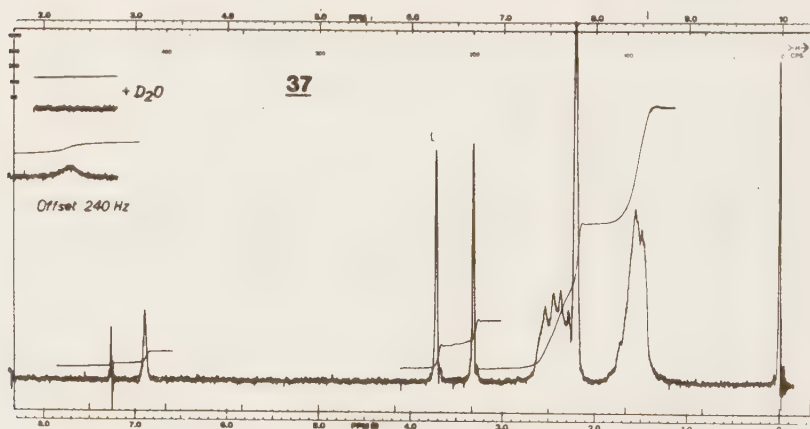


Abb. 4: NMR-Spektrum von 37 (CDCl_3)

18) und 19) siehe folgende Seite

Die 12 Protonen der beiden Piperidinringe H_{abcdef} erscheinen als Multiplett zentriert bei $\delta = 1.57$ ppm. Die beiden aromatischen Methylgruppen H_{gh} als Singulett bei 2.2, die dem Stickstoff benachbarten Protonen des Piperidinringes H_{iklm} bei 2.4. Wiederum bei 3.31 erscheint die Methylengruppe H_n des p-ständigen Aminomethylrestes und bei 3.71 H_o des o-substituierten Restes. Das einzige aromatische Proton H_p liegt bei 6.98. Das Signal der phenolischen Hydroxylgruppe deutet wieder auf eine innermolekulare Wasserstoffbrücke und ist bei 11.7 als breites Signal erkennbar.

18) H.Kessler, Mitt.Dtsch.Pharmaz.Ges. 39, 201 (1969)

19) L.M.Jackman und S.Sternhell in International series of monographs in organic chemistry, Vol.5, 2nd. Edition, Pergamon Press London (1969), 216

C) Aminomethylierung in 4-Stellung zwischen 2 Methylgruppen

Nach Caldwell⁵⁾ ist in 2,3,5,6-Tetramethylphenol die p-Stellung keiner Aminomethylierung mehr zugänglich, was auf den sterischen Einfluß der beiden Methylgruppen in 3- und 5-Position zurückgeführt wurde.

Im Gegensatz dazu gelang es uns jedoch, die Base 53 über das Perchlorat in ca. 20%iger Ausbeute darzustellen.

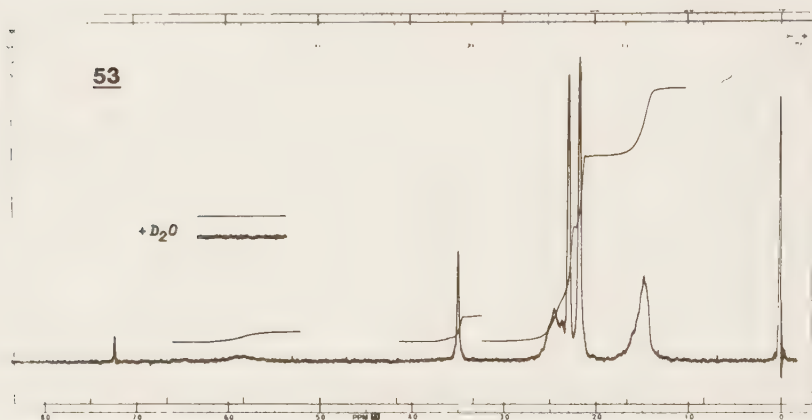


Abb. 5: NMR-Spektrum von 53 (CDCl_3)

Das Kernresonanzspektrum beweist eindeutig die Kernsubstitution in p-Stellung, da im Bereich der aromatischen Protonen kein Signal erkennbar ist.

Als weitere Beweise für den Eintritt in p-Stellung zwischen zwei Methylgruppen dienen folgende Befunde:

- a) Bei der Mannichreaktion von 2,3,5-Trimethylphenol entsteht die entsprechende di-substituierte Verbindung 30.
- b) Die Aminomethylierung von 3,5-Dimethylphenol liefert die di-substituierte Verbindung 33, bei der o- und p-Stellung substituiert sind; daneben wird noch das tri-substituierte Derivat 34 erhalten.

Es ist somit gesichert, daß der sterische Einfluß zweier Methylgruppen in 3 und 5 Stellung eine Mannichreaktion in 4-Position durchaus noch erlaubt.

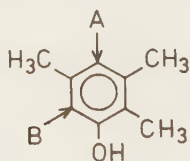
D) Regeln für die Aminomethylierung bei Phenolen

Für die Aminomethylierung von Phenolen lassen sich somit die folgenden Regeln aufstellen:

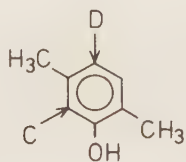
1. Es tritt immer eine Kernsubstitution ein. Eine Reaktion mit der Hydroxygruppe unter Bildung von N,O Acetalen wird nicht beobachtet.
2. Bei freien o- und p-Positionen entstehen immer alle möglichen mono-substituierten Verbindungen. Der Anteil des o-Produkts ist dabei meistens am größten.

Neben den mono-substituierten Verbindungen werden noch mehrfach substituierte Derivate gebildet.

3. Eine Reaktion in p-Stellung zwischen zwei Methylgruppen in 3- und 5-Position ist möglich.
4. Besteht die Möglichkeit eines Eintritts der Aminoalkylfunktion zwischen zwei Methylgruppen (A) oder zwischen Methyl- und Hydroxygruppe (B), so wird die zweite Möglichkeit bevorzugt, da die sterische Behinderung geringer ist und außerdem die Möglichkeit zur Ausbildung eines sechsgliedrigen Chelat-Ringes besteht.



5. Bei der Alternative einer Substitution zwischen Methyl- und Hydroxygruppe (C) oder in p-Stellung, die nur durch eine Methylgruppe flankiert ist (D), und gleichzeitig vorgegebener Blockierung der zweiten o-Position tritt auf Grund günstigerer sterischer Bedingungen p-Substitution ein.

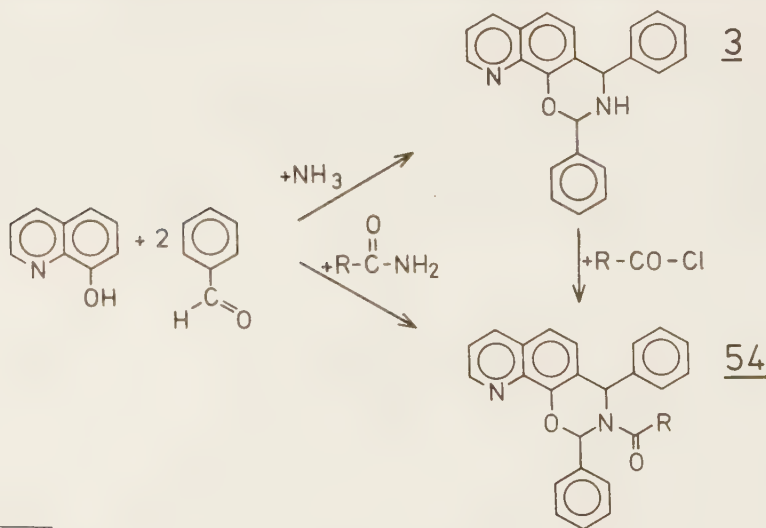


2. DIE STRUKTUR VON PRODUKTEN DER "BETTI-REAKTION" MIT AMMONIAK

Als Betti-Reaktion²⁰⁾ wird die Umsetzung von Phenolen mit Aldehyden und primären Aminen oder Ammoniak im Verhältnis 1:2:1 beschrieben, wobei in Abhängigkeit von den verwendeten Aldehyden entweder Dihydrooxazin-Derivate oder Schiff'sche Basen entstehen sollen.

Im Fall der Reaktion von heterocyclischen Phenolen äußerten Hellmann und Opitz²¹⁾ ohne weitere Begründung Zweifel an der Bildung des Dihydrooxazins 3 bei der Umsetzung von 8-Hydroxychinolin mit Benzaldehyd und Ammoniak⁴⁰⁾.

In anderem Zusammenhang war aufgefallen, daß Pirrone hier eine Aminoalkylierung²²⁾ und eine gleichzeitig verlaufende Amidoalkylierung²³⁾ beschrieb. Dies überraschte umso mehr, als die Amidoalkylierung unter unüblichen, sehr milden Bedingungen ablaufen sollte²⁴⁾.



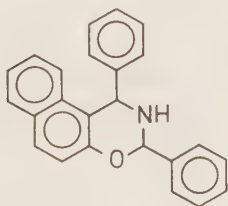
20), 21), 22) 23) und 24) siehe folgende Seite

Das normale Betti-Produkt wurde von dem italienischen Autor durch Acylierung in das Amidoalkylierungsprodukt überführt²²⁾.

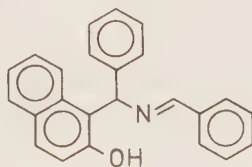
Wir arbeiteten daher die Vorschrift von Pirrone²²⁾ nach und erhielten bei Einsatz von Ammoniak eine Verbindung, die in allen physikalischen Eigenschaften der beschriebenen entsprach.

Dagegen gelang es nicht, die Amidoalkylierung nach Pirrone²³⁾ in Lösung durchzuführen; dabei wurden stets nur die Ausgangssubstanzen zurückerhalten. Erst die Umsetzung der Komponenten ohne Lösungsmittel unter Rückfluß ergab die Substanz, welche die physikalischen Konstanten des Pirrone-Produktes besaß, aber auf Grund der Elementaranalyse und des spektroskopischen Verhaltens nicht die vorgeschlagene Struktur aufweisen konnte.

Beim entsprechenden 2-Naphthol-Derivat waren in der Literatur ebenfalls widersprüchliche Angaben zu finden, weshalb auch diese Verbindung in die Untersuchung mit einbezogen wurde.



55

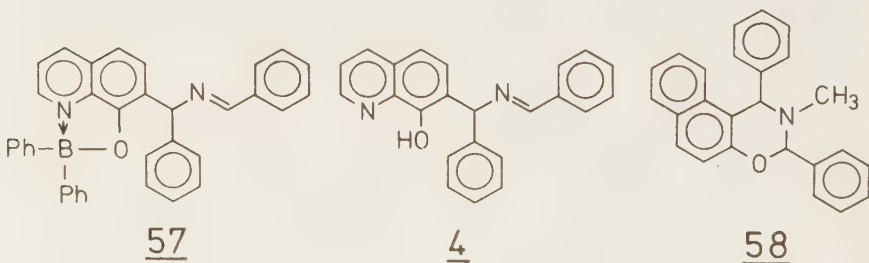


56

-
- 20) R.Schröder in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd. XI/1, S. 759, Thieme, Stuttgart 1957
- 21) H.Hellmann und G.Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 179, Verlag Chemie
- 22) F.Pirrone, Gazz.Chim.Ital. 66, 518 (1936)
- 23) F.Pirrone, Gazz.Chim.Ital. 67, 529 (1937)
- 24) H.Hellmann, Angew.Chem. 69, 403 (1957); H.E.Zangg und W.B.Martin, Org.Reactions 14, 52 (1965)

Betti hatte ursprünglich hierfür eine Dihydronaphthoxazin-Struktur vorgeschlagen²⁵⁾, während er später die Verbindung als Schiff'sche Base formulierte²⁶⁾. Ahmed, Hemphill und Ray²⁷⁾ entschieden sich aufgrund chemischer Umsetzungen ebenfalls für die Dihydronaphthoxazin-Konstitution 55, wogegen Dikmen und Tüzün²⁸⁾ für das Analogon aus Salicylaldehyd nach Methylierungsexperimenten die Formulierung als Schiff'sche Base für richtig halten.

Um eine Entscheidung zwischen der offenkettigen und der cyclisierten Form herbeizuführen, setzten wir das Hydroxychinolin-Derivat von Pirrone mit Tetraphenyldiboroxid in Äthanol um. Daraus resultierte ein Chelat mit ähnlichen Eigenschaften, wie sie vom Chelat des 8-Hydroxychinolins bekannt sind. Nach der Elementaranalyse und den spektroskopischen Daten kommt der Verbindung zweifelsfrei die Struktur 57 zu.



25) M.Betti, Gazz.Chim.Ital. 31, 377 (1901)

26) M.Betti, Org.Syn., Coll. Vol.I, S. 381, Wiley & Sons Inc., New York 1941

27) N.Ahmed, M.G.Hemphill und R.E.Ray, J.Amer.Chem.Soc. 56, 2403 (1934)

28) C.Dikmen und C.Tüzün, Chem.Ber. 91, 605 (1958)

Dafür gibt es nur zwei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder das Pirrone-Produkt besitzt nicht die Konstitution 3, sondern 4, oder es liegt ein Gleichgewicht zwischen den Tautomeren vor. Zur Entscheidung bedurfte es physikochemischer Methoden.

Nachdem die Protonenresonanzspektren des Hydroxychinolin-Derivates und der Naphthol-Verbindung einander nicht entsprachen, wurde noch das nicht tautomeriefähige N-Methylprodukt 58 als Referenzsubstanz dargestellt und vermessen.

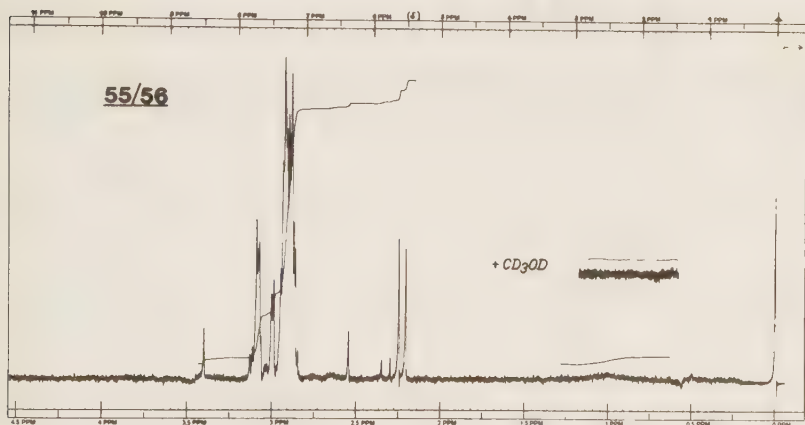


Abb. 6: NMR-Spektrum von 55/56 (220 MHz, CDCl_3)

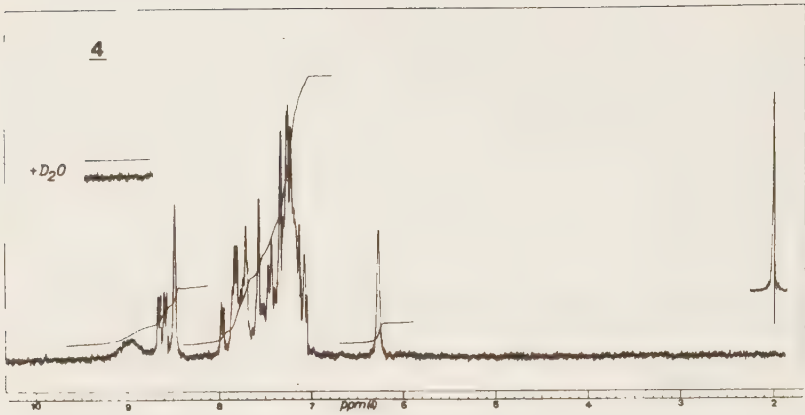


Abb. 7: NMR-Spektrum von **4** (CDCl₃, Reg.Ber. um 120 Hz verschoben)

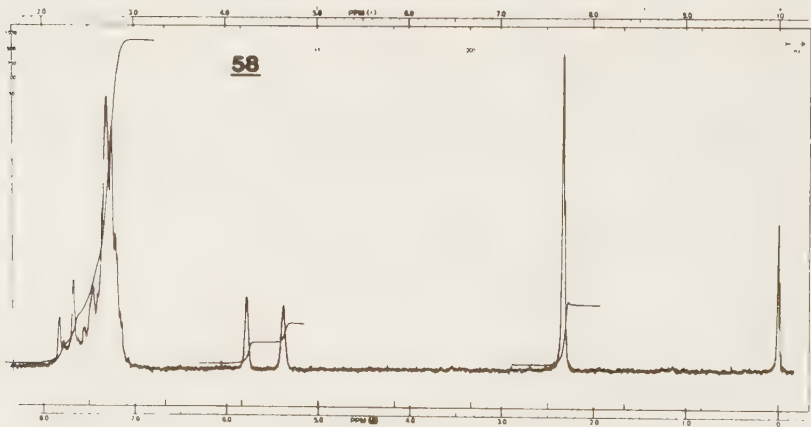


Abb. 8: NMR-Spektrum von **58** (CDCl₃)

Nach dem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren liegt das Aminoalkylierungsprodukt des 8-Hydroxychinolins nicht in der Dihydrooxazin-Form 3 vor, sondern ausschließlich als Hydroxyimin-Verbindung 4 vor.

Das entsprechende Naphthol-Derivat zeigt in Chloroform-Lösung ein Mischspektrum zumindest beider Formen, wobei 55 noch als Stereoisomerengemisch auftritt.

Eine eindeutige Bestätigung der Befunde war durch die ^{13}C -NMR-Spektren zu gewinnen.

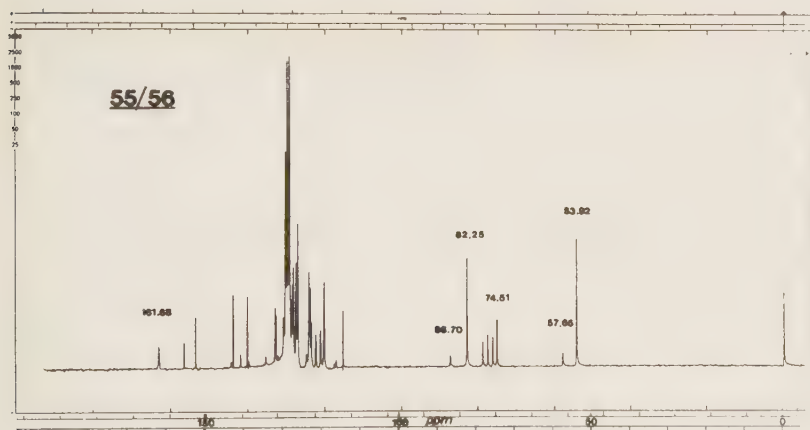


Abb. 9: ^{13}C -NMR-Spektrum von 55/56 (CDCl_3)

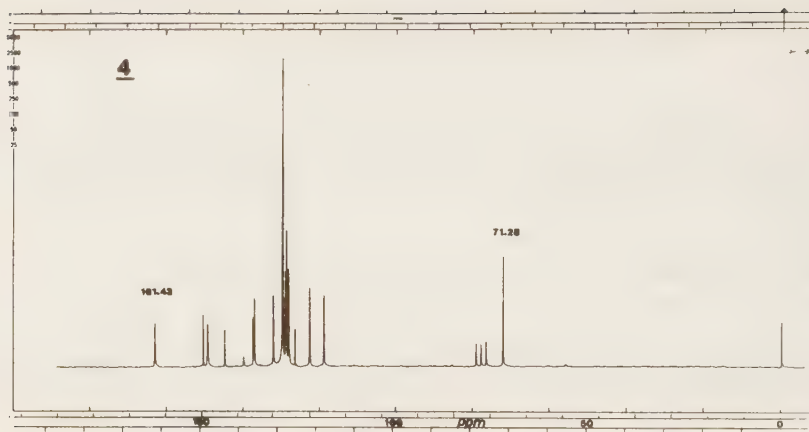


Abb. 10: ^{13}C -NMR-Spektrum von 4 (CDCl_3)

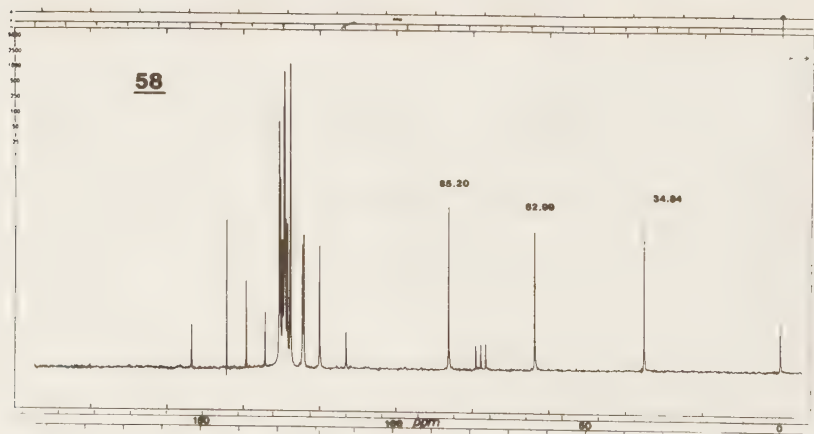


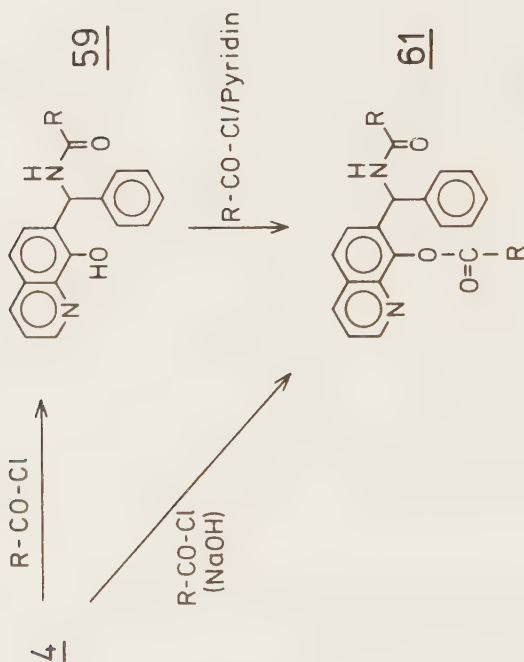
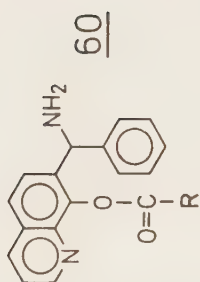
Abb. 11: ^{13}C -NMR-Spektrum von 58 (CDCl_3)

Das von der N-Methylverbindung 58 aufgenommene ^{13}C -PFT-NMR-Spektrum bestätigt die geschlossene Form direkt. Sieht man von den hier nicht relevanten aromatischen C-Atomen ab, so sind die Signale bei $\delta = 85.20, 62.99$ und 34.84 ppm sofort zweifelsfrei im Sinne von 58 zuzuordnen: Bei tiefstem Feld ($\delta = 85.20$ ppm) absorbiert das C-Atom zwischen O und N während das andere tertiäre C-Atom seine Resonanzstelle bei $\delta = 62.99$ ppm hat. Bei $\delta = 34.84$ gelangt das C-Atom der N-Methylgruppe zur Resonanz.

Das ^{13}C -PFT-NMR-Spektrum des Hydroxychinolin-Produkts (Pirrone) in CDCl_3 spricht mit Shiftwerten von 161.43 bzw. 71.28 ppm (rel. zu TMS = 0) für die zwei relevanten C-Atome (abgesehen von den aromatischen C-Atomen) direkt für die Struktur 4. Das Signal bei $\delta = 161.43$ ppm kann nur einem Kohlenstoff einer $-\text{N}=\text{C}$ -Gruppierung zugeordnet werden (Azomethin-C-Atome absorbieren im Bereich von $145 - 162$ ppm). Das C-Atom der Gruppierung $\text{Ar}_2\text{CH}-\text{N}=\text{C}$ ist zweifelsfrei dem Signal bei $\delta = 71.28$ ppm zuzuschreiben. Wäre Struktur 3 zutreffend, so dürfte man bei 161 ppm kein Signal und müßte im Bereich von etwa $60 - 80$ ppm zwei Signale beobachten.

Das ^{13}C -PFT-Kernresonanzspektrum des Naphthol-Produktes (Betti) in CDCl_3 weist dieses als Gemisch aus 3 Spezies aus. Die offene Form 56 gibt sich wiederum durch die zwei typischen Signale bei $\delta = 161.68$ bzw. 74.51 zu erkennen. Ihr Anteil ist mit ca. 26 Mol-% zu veranschlagen. Die geschlossene Form 55 (ca. 74 Mol-%) liegt ganz offensichtlich als etwa $8 : 1$ Stereoisomerenmischung mit Signalen bei $\delta = 82.25$ und 53.92 ppm bzw. $\delta = 86.70$ und 57.65 ppm vor (von der Diskussion der nicht strukturelevanten aromatischen C-Atome wurde abgesehen).

Das Acylierungsprodukt von 4, nach Pirrones Vorschrift mit Acetanhydrid bzw. Benzoylchlorid in Pyridin dargestellt, stellt zwar jeweils ein Monoacylderivat dar, muß aber, nach der Molmasse zu urteilen, einen "Benzaldehydanteil" verloren haben. Dies wurde durch die Elementaranalyse bestätigt, so daß nur die Strukturen 59 und 60, nicht aber die Pirrone-Form 54 für das Acylprodukt in Betracht kamen.



Aufgrund des IR-Spektrums, das eine Carbonylbande bei etwa 1635 cm^{-1} aufweist, handelt es sich eindeutig um das N-Acylderivat 59.

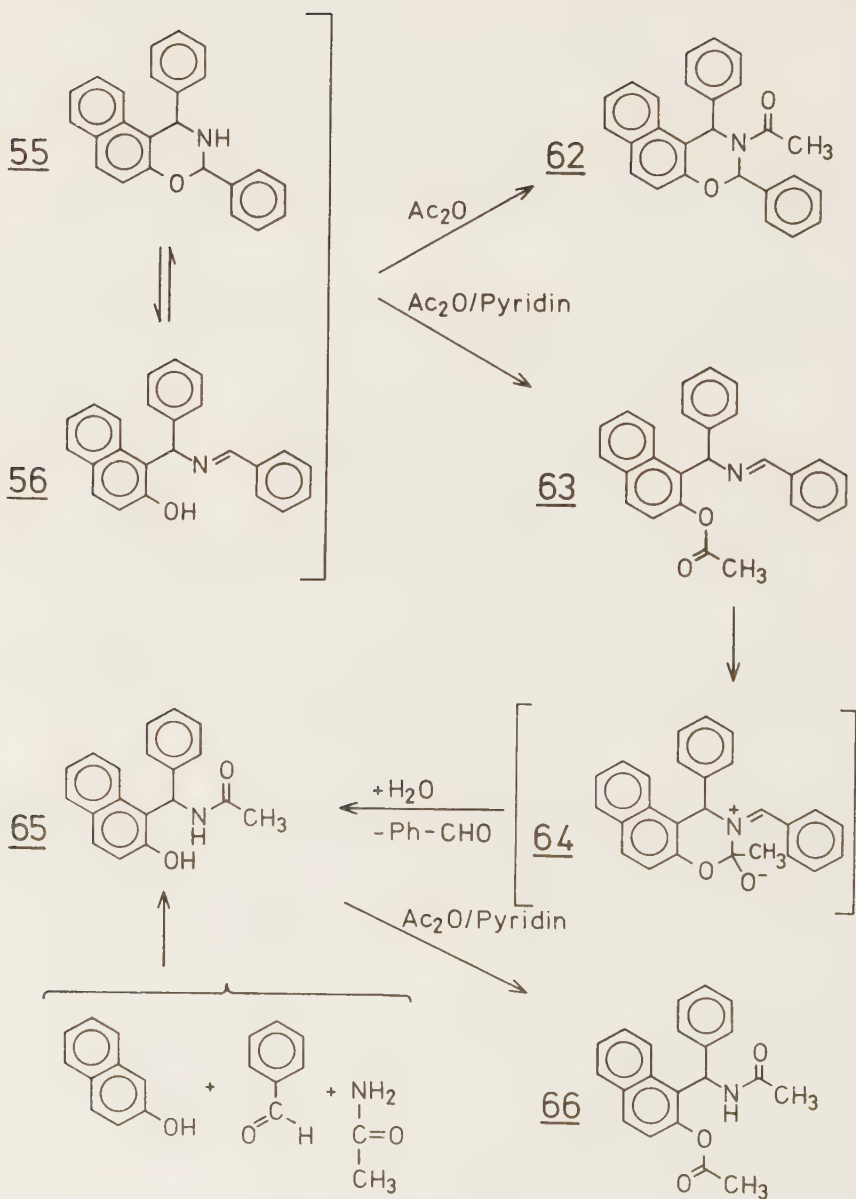
Acyliert man dagegen in alkalischer Lösung, so wird das Diacylprodukt 61 erhalten, das erwartungsgemäß zusätzlich eine Carbonylgruppe bei etwa 1750 cm^{-1} für die Phenolestergruppierung zeigt. 61 wird auch gewonnen, wenn 59 erneut mit Acylchlorid in Pyridin behandelt wird.

Daraus geht eindeutig hervor, daß eine Nachbargruppenbeteiligung bei der Bildung von 59 stattgefunden haben muß. Grundsätzlich gibt es dafür folgende Möglichkeiten:

1. Die Acylierung setzt an der Azomethingruppe ein, wie von Böhme und Hartke²⁹⁾ bei ähnlichen Verbindungen beschrieben. Eine intramolekulare Addition der Phenolgruppe an das "Amidoalkylierungsreagens" würde zum N-Acyl-tetrahydro-1,3-oxazin führen, das schließlich unter Benzaldehyd-Abgabe zu 59 hydrolysieren müßte.
2. Die Acylierung erfolgt an der phenolischen Hydroxyfunktion, wobei eine anschließende O-N-Acylwanderung unter gleichzeitiger Benzaldehyd-Abspaltung 59 liefern würde.

Im Massenspektrum des Reaktionsansatzes ist zwar eine Molmasse 444 nachzuweisen, diese läßt aber keine Entscheidung zwischen den möglichen Zwischenprodukten zu. Eine Klärung war durch Acetylierungsversuche von 55/56 möglich. Hierbei werden je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Endprodukte erhalten.

29) H.Böhme und K.Hartke, Chem.Ber. 96, 600 (1963)



Mit Acetanhydrid allein nach Betti³⁰⁾ ist fast ausschließlich 62 neben sehr geringen Mengen von 65 zu isolieren. Bei der Acetanhydrid/Pyridin-Methode liegt nach der Aufarbeitung im rohen Acetylierungsprodukt ein Gemisch vor, das überwiegend O-Acetylazomethin 63 neben 65 enthält. Das Diacetylderivat 66 entsteht dabei nicht. Da sich aber 65 unter gleichen Acetylierungsbedingungen zu 66 umsetzen läßt, kann 65 nicht im ursprünglichen Acetylierungsansatz von 55/56 vorliegen, sondern es muß ein Folgeprodukt darstellen.

In Übereinstimmung damit tritt bereits bei der Umkristallisation des Rohproduktes 63/65 aus Methanol offensichtlich über das cyclische Zwischenprodukt 64 eine Acylwanderung unter hydrolytischer Benzaldehyd-Abspaltung zum N-Acetylderivat 65 ein, das auch durch direkte Amidoalkylierung nach Betti und Toricelli³¹⁾ erhalten werden kann.

Nach diesen Befunden muß bei der Bildung des N-Acetylderivates 65 der 2. Weg beschritten werden. Daß dies ausschließlich der Fall ist, ergibt sich aus der Stabilität des N-Acetyl-tetrahydrooxazins 62, das unter Acetanhydrid/Pyridin- bzw. Aufarbeitungsbedingungen keine Hydrolyse zu 65 zeigt.

Danach ist aber auch für die Acylierung des Hydroxychinolinderivates 4 eine analoge Acylwanderung anzunehmen.

30) H.Betti, Gazz.Chim.Ital. 30, 310 (1900)

31) H.Betti und A.Toricelli, Gazz.Chim.Ital. 33, 1 (1903)

3. KONFORMATIVE EINFLÜSSE BEI DER DEHYDRIERUNG VON PHENOLMANNICHBASEN

In Fortführung der Arbeit über die Nachbargruppenbeteiligung von Hydroxygruppen bei der Dehydrierung tertiärer Amine³²⁾ wurden nach eingehender Untersuchung von alkoholischen Funktionen³³⁾ auch Phenole¹⁾ eingesetzt.

Dabei konnte bei der Dehydrierung von einfachen aminomethylierten Phenolen mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat festgestellt werden, daß die Ausbeute an Lactam ganz allgemein deutlich niedriger ist als bei Einsatz von Alkoholen. Gleichzeitig wurde aus der Abhängigkeit der Umsatzrate von der Ringgröße des cyclischen Amines geschlossen, daß offensichtlich der in der Zwischenstufe gebildete Dihydrooxazin-Ring auf Grund des ankondensierten Aromaten beim Pyrrolidinderivat bevorzugt zur cis-Verknüpfung führt und deshalb praktisch keine weitere Dehydrierung erlaubt. Da prinzipiell für den Dihydrooxazin-Ring eine Halbsesselform möglich ist, sollte eigentlich auch die trans-Verknüpfung der Ringe und damit eine zweite Dehydrierung zu erreichen sein.

Deshalb wurden als Modellverbindungen entsprechende Mannichbasen mit Benzaldehyd dargestellt, die z.T. bereits früher erwähnt³⁴⁾, deren Darstellung aber bisher nicht beschrieben wurde.

Dabei konnte bestätigt werden, daß lediglich Benzaldehyd, nicht aber Chloral, Propionaldehyd, Isobutyraldehyd und Tetrahydrobenzaldehyd diese Reaktion eingehen.

Die Herstellung der Aminoalkylierungsprodukte erfolgt bei Raumtemperatur mit freiem sekundärem Amin in unterschiedlich prozentigem Äthanol. Nach der Aufarbeitung konnten die Phenolamine sofort oder nach Reinigung über Salze kristallin erhalten werden.

32) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 297, 474 (1964)

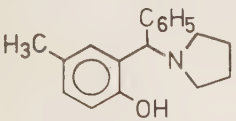
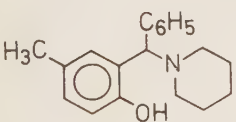
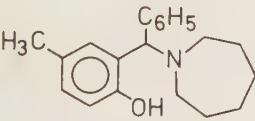
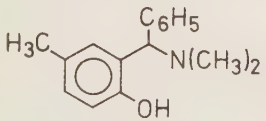
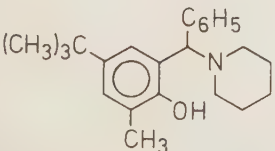
33) H.Möhrle und H.Baumann, Arch.Pharmaz. 301, 465 (1968)

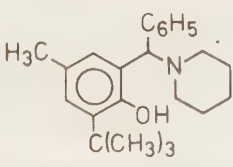
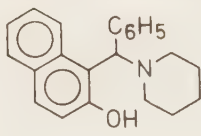
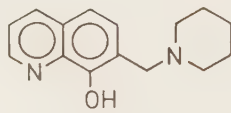
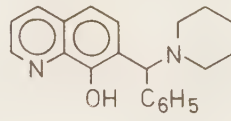
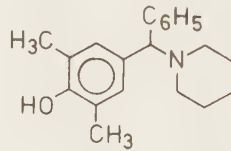
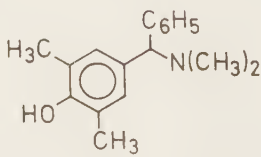
34) D.Molho, Bull.Soc.Chim.France 1961, 1417

Da auch Mannichbasen heterocyclischer Phenole in die Untersuchungen einbezogen werden sollten, wurden als Verbindungen dieses Typs zwei Derivate von 8-Hydroxychinolin dargestellt.

Ebenfalls sollte das Verhalten p-substituierter Phenolmannichbasen, die mit Benzaldehyd dargestellt wurden, bei der Dehydrierung untersucht werden.

Tabelle 2: "Benzaldehyd"-Mannichbasen und heterocyclische Mannichbasen

Phenolamin	Nr.	Ausb., %	Schmp., °C
	<u>67</u>	58	73
	<u>68</u>	38	112
	<u>69</u>	0.6	70
	<u>70</u>	21	78
	<u>71</u>	14	119

Phenolamin	Nr.	Ausb., %	Schmp., °C
	<u>72</u>	26	90
	<u>73</u>	73	198 Lit. ³⁵⁾ 196
	<u>74</u>	64	113 Lit. ³⁶⁾ 117
	<u>75</u>	36	135-136
	<u>76</u>	61	Perchl.: 186
	<u>77</u>	47	Perchl.: 193

35) J.B.Littmann und W.R.Brode, J.Amer.chem.Soc. 52, 1655 (1930)

36) D.R.P. 92309 (1895), Farbenfabrik Bayer & Co.

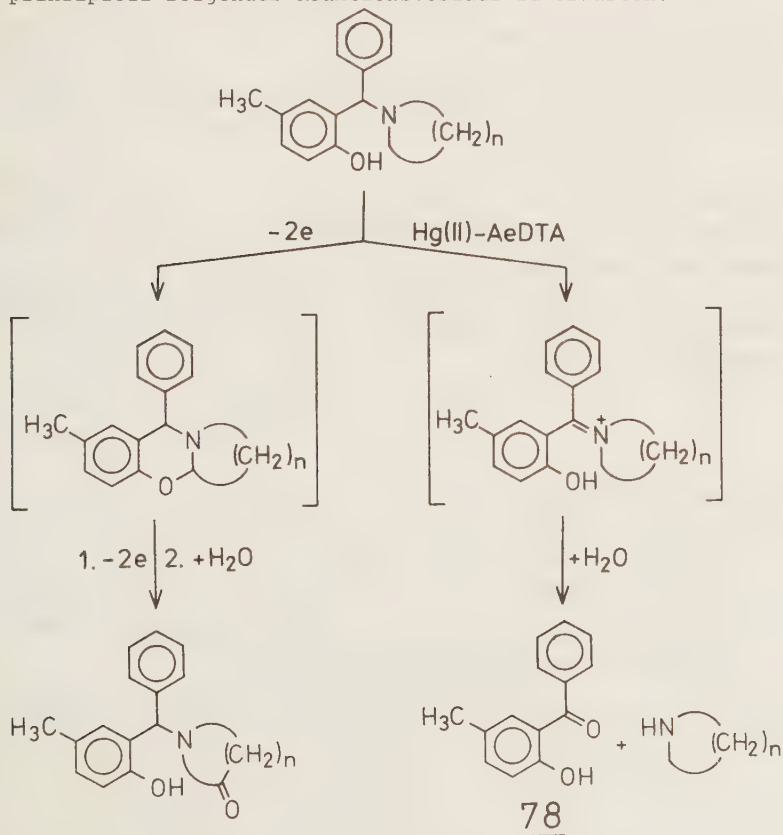
4. QUECKSILBER(II)-ÄTHYLENDIAMINTETRAACETAT-DEHYDRIERUNGEN

Die Dehydrierungen wurden in der Regel mit 4 Oxydationsäquivalenten des Reagenzes aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthyldiamintetraacetat (AeDTA) unter Standardbedingungen in 50proz. Äthanol durchgeführt³⁷⁾.

A) Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen von "Benzaldehyd"- und heterocyclischen-Phenol-Mannichbasen

Die Löslichkeit der Substanzen 71, 72 und 73 war für eine Umsetzung zu gering.

Für die übrigen Verbindungen war unter statistischen Gesichtspunkten prinzipiell folgender Reaktionsverlauf zu erwarten:



Es erfolgt entweder Dehydrierung zwischen Ringstickstoff und Benzylwasserstoff oder zwischen dem Ringstickstoff und dem benachbarten C-Atom des basischen Cyclus.

Der erste Fall müßte dann begünstigt sein, wenn ausschließlich elektronische Faktoren für den Reaktionsablauf maßgebend sind³⁸⁾, da tertiäre C-Atome vor sekundären dehydriert werden. Die Umsetzung sollte dann Benzophenonderivate vom Typ 78 liefern. Dies müßte, in Analogie zu entsprechenden Dimethylaminomethyl-Derivaten (s.S. 44), sogar ausschließlich auftreten, wenn kein cyclischer Aminteil vorhanden ist, z.B. bei der Dehydrierung von 70. Überraschenderweise konnte jedoch bei keinem Versuch ein Benzophenon-Abkömmling isoliert werden. Nicht einmal dünnschichtchromatographisch war 78 im Vergleich mit authentischer Substanz nachzuweisen.

Der Grund, warum bei der Dehydrierung von 70 und 77 keine Benzophenonbildung eintritt, liegt darin, daß diese Verbindungen leicht ihren Aminteil eliminieren und dann Reaktionen mit dem Lösungsmittel eingehen.

Bei der Dehydrierung von 76 tritt ebenfalls die Eliminierungs-Additions-Reaktion ein. Man erhält deshalb bei 76 und 77 die gleichen Resultate.

Diese nucleophilen Austauschreaktionen sind auf S. 69 zusammengefaßt.

37) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch.Pharmaz. 302, 291 (1969)

38) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 298, 379 (1965)

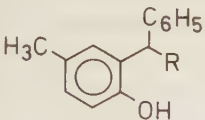
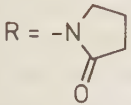
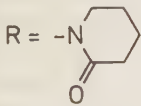
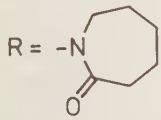
	Ausb., %	Schmp., °C
 <u>79</u>	42	254
 <u>80</u>	50	206 - 207
 <u>81</u>	27	176

Tabelle 3: Lactame aus "Benzaldehyd-Mannichbasen"

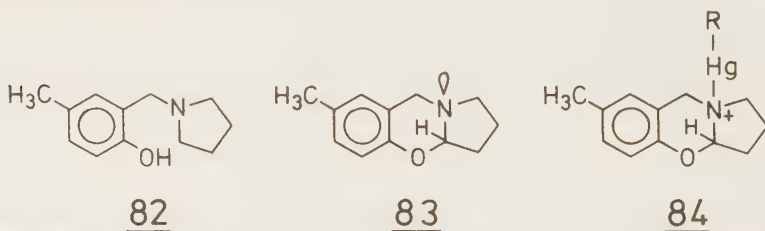
Offensichtlich sind für den Einfluß auf den Ablauf der Reaktion sterische Faktoren³⁹⁾ dominant. Nach den bisherigen Erfahrungen¹⁾ war auch die Entstehung der Lactame 80 und 81 zu erwarten, wenngleich eine Tendenz zu höherer Ausbeute im Vergleich zu den entsprechenden einfachen Benzylderivaten festzustellen war. Dies ist aber sicherlich auf die größere Cyclisierungstendenz wegen der höheren Substitution zurückzuführen.

Überraschend war dagegen die Bildung des Pyrrolidons 79 in etwa 42proz. Ausbeute, während bei der Dehydrierung des einfachen Pyrrolidinomethylderivates 82¹⁾ das entsprechende Pyrrolidon noch nicht einmal isoliert, sondern nur dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte.

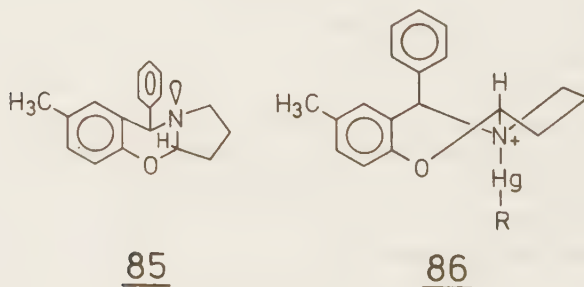
39) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 289, 658 (1965)

Hier müssen offensichtlich starke konformative Einflüsse den Reaktionsverlauf steuern. Dabei ist zu bemerken, daß die Dehydrierung unter stereoelektronischen Bedingungen⁴⁰⁾ abläuft, wobei aber nicht die Konformation des Amins, sondern die der N-mercurierten Verbindung entscheidend ist⁴¹⁾.

Da die erste Dehydrierung in den Ring verläuft und die Seitenkette zunächst fixiert ist, bestehen im ersten Schritt der Umsetzung praktisch keine Unterschiede zwischen der Dehydrierung von 82 und 67. Bei Eintritt der Nachbargruppenwirkung liegt indessen das entstandene Dihydrooxazinderivat 83 wahrscheinlich fast ausschließlich in der cis-verknüpften Form vor, woran sich bei der N-Mercurierung nichts ändern dürfte, da keinerlei sterische Hinderung für den Angriff des räumlich anspruchsvollen Quecksilber(II)-AeDTA-Komplexes besteht.



Anders dagegen bei α -Phenylsubstitution in 67, das entsprechend als Zwischenprodukt 85 liefert.



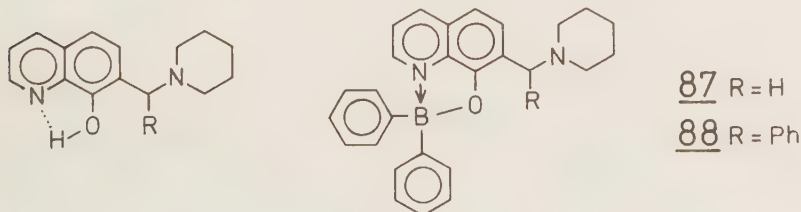
40) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 299, 122 (1966)

41) H.Möhrle und H.-H.Scheldt Dorf, Tetrahedron 25, 2281 (1969)

Hier dürfte bei der Cyclisierung nach Modellbetrachtungen ebenfalls das cis-verknüpfte Derivat 85 konformativ am günstigsten sein. Der Oxazin-Ring zeigt dabei eine etwas tordierte Wannenform; durch den Oxa-Sauerstoff entfällt aber die übliche bowsprit-flagpole-Wechselwirkung⁴²⁾. Der α -Phenylring dürfte eine angenähert äquatoriale Lage einnehmen. Allerdings ist dieser Phenylrest zur Vermeidung von sterischen Wechselwirkungen mit dem "Phenolphenyl" nicht coplanar zu diesem, sondern stark verdreht. Dies dürfte aber die Annäherung des Quecksilber(II)-AeDTA-Komplexes von dieser Seite unmöglich machen, so daß unter Inversion des Stickstoffs das trans-verknüpfte Merkurierungsprodukt 86 entsteht. Hier liegt der Oxazin-Ring praktisch in einer Halbsesselform vor, und der α -Phenylring weist relativ zum quecksilberorganischen Rest auf die andere Seite. Dieses Produkt reagiert unter weiterer stereoelektronischer Dehydrierung schließlich zum Lactam 79.

Bei den beiden heterocyclischen Phenol-Mannichbasen 74 und 75 konnte keine Dehydrierung erreicht werden. Die Ansätze waren nach Ablauf der Reaktionszeit tief rot bis braun gefärbt, und es hatte sich nur wenig Quecksilber abgeschieden.

Nach diesem Ergebnis und den Untersuchungen von Philips und Fernando⁴³⁾ muß angenommen werden, daß das Quecksilber mit der 8-Hydroxychinolin-Mannichbase einen Komplex bildet, der keiner Dehydrierung zugänglich ist. Auf Grund der Kernresonanzspektren der Basen ist anzunehmen, daß bei der Chelatisierung der Chinolinstickstoff als Donator fungiert. Gleiche Strukturen zeigen auch die Borkomplexe 87 und 88.

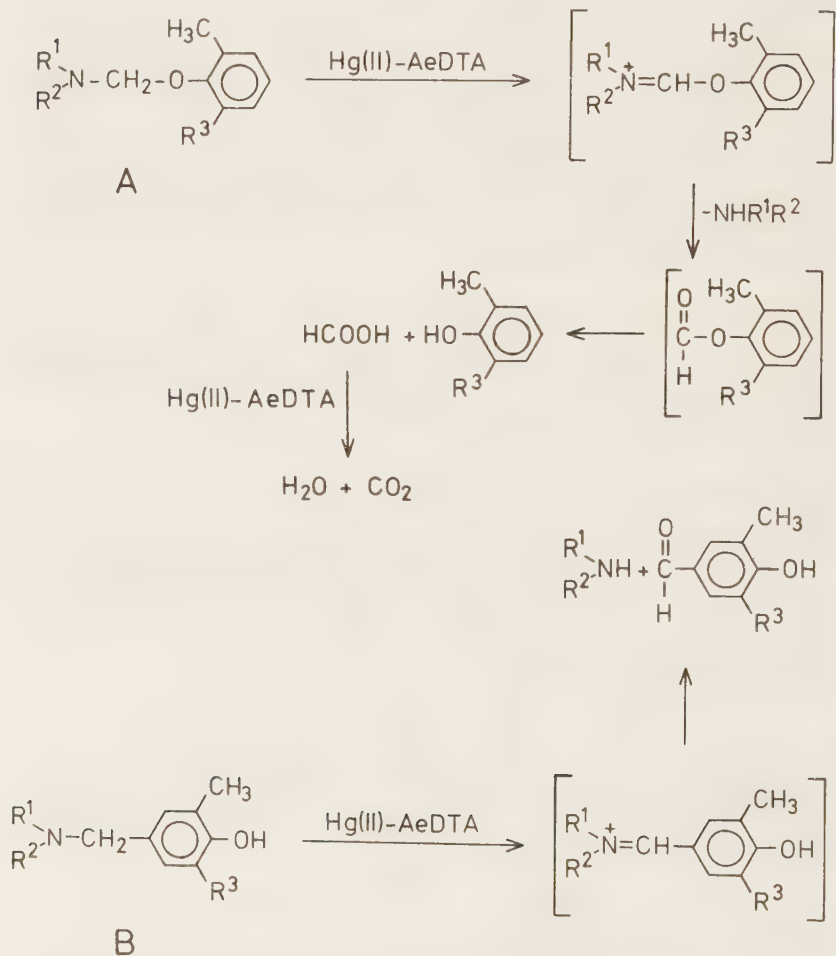


42) E.L.Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 225. Weinheim, Verlag Chemie (1966)

43) J.P.Philips und Q.Fernando, J.Amer.Chem.Soc. 75, 3768 (1953)

B) Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung disubstituierter Phenole mit offenkettigem Aminoalkylrest in p-Stellung

Durch eine Dehydrierung sollte die Kernsubstitution bei den Mannichbasen gesichert werden (s.S. 7)



44) K.Hultsch, Chem.Ber. 74, 1537 (1941)

45) J.Thiele und H.Eichwede, Liebigs Ann.Chem. 311, 300 (1900)

46) L.Gattermann, Liebigs Ann.Chem. 357, 327 (1907)

47) K.Auwers und F.Winternitz, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 465 (1902)

Bei der Dehydrierung einer Phenoläther-Verbindung A wäre mit sekundärem Amin und Ausgangs-Phenol als faßbaren Endprodukten zu rechnen. Parallel dazu müßte der Verbrauch an Quecksilber(II)-AeDTA weit über 2 Oxidationsäquivalente ansteigen, da durch Hydrolyse Ameisensäure entsteht, die durch Quecksilber(II)-AeDTA weiter oxidiert wird. Die Struktur B läßt dagegen bei der Dehydrierung neben dem sekundären Amin den entsprechenden Aldehyd erwarten.

Tatsächlich kann bei der Dehydrierung von 6, 7, 8 und 48 der Aldehyd isoliert werden, so daß auch auf diese Weise Konstitutionstyp B gesichert ist. Gleichzeitig ist hiermit aber auch die Möglichkeit einer neuen Synthese von aromatischen Aldehyden gegeben, da bei Einsatz von Dimethylderivaten Ausbeuten von annähernd 40% erreicht wurden, ohne daß die Bedingungen optimiert worden wären.

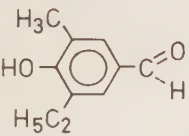
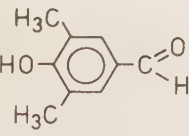
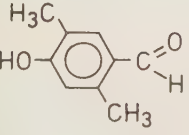
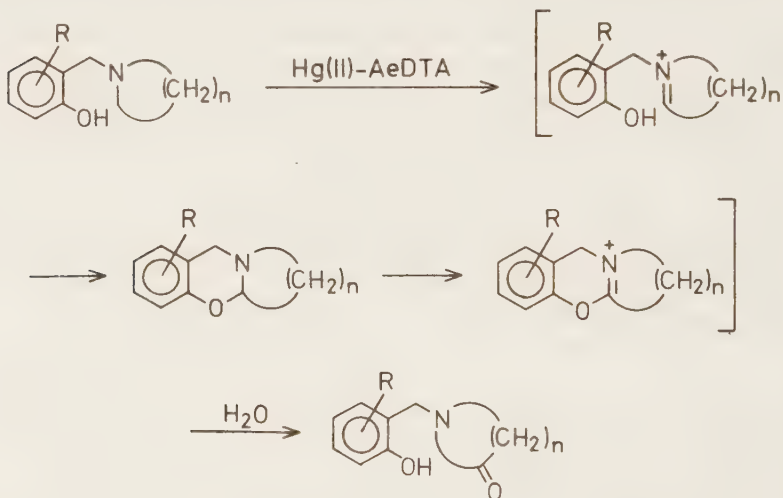
Verbindung	Ausb., %	Schmp., °C
	28	88
	7: 38 8: 26	114 Lit. 44) 114 - 115 45) 113.5 - 114 46) 114
	18	128 Lit. 46) 132 - 133 47) 129 - 130

Tabelle 4: Durch Dehydrierung dargestellte Aldehyde

Lit. s. vorige Seite

C) Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von o-(Piperidinomethyl)-phenolen

Die Dehydrierung der o-substituierten Mannichbasen sollte einmal den chemischen Beweis für den Substitutionsort liefern, zum andern sollte der sterische Einfluß von Phenolsubstituenten auf den Dehydrierungsverlauf und die Ausbeute an Lactam untersucht werden. Prinzipiell war der folgende Reaktionsverlauf unter Nachbargruppenbeteiligung der phenolischen Hydroxylgruppe zu erwarten.



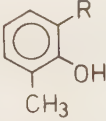
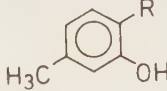
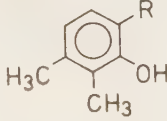
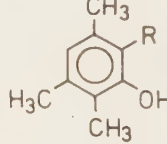
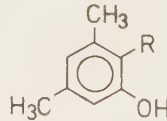
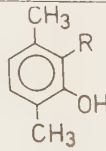
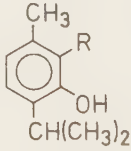
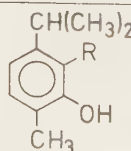
Von Gundlach¹⁾ war die Dehydrierung einfach 4-substituierter und 2,4-disubstituierter Phenolmannichbasen untersucht worden. Es zeigte sich dabei an wenigen Beispielen, daß ein der Hydroxygruppe benachbarter Alkylrest die Dehydrierung nicht verhindert. Um diese Befunde auf eine breite Basis zu stellen, sollten weitere, in o-Stellung zur Hydroxygruppe alkylierte Phenolmannichbasen dehydriert werden.

Da aber eine zum Aminoalkylrest o-ständige Alkylgruppe durch sterische Beeinflussung die Dehydrierung behindern könnte, sollte in diesem Fall die Dehydrierung 5-substituierter Verbindungen Aussagen über eine sterische Einflußnahme geben.

Bei allen dehydrierten o-substituierten Phenolmannichbasen konnten die entsprechenden Lactame in 35-60prozentiger Ausbeute isoliert werden. Daraus geht hervor, daß

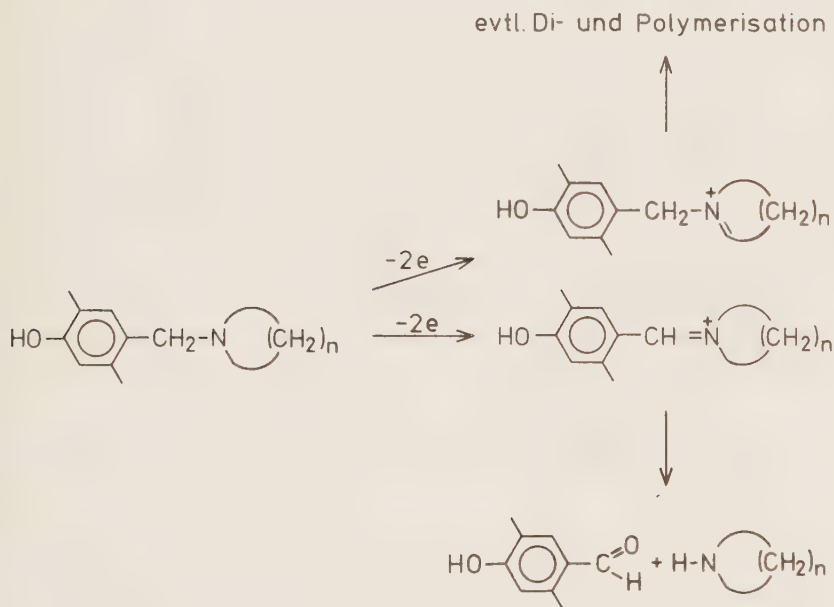
1. der Aminoalkylrest sich in o-Stellung zur Hydroxygruppe befindet und damit eine Nachbargruppenbeteiligung durchgeführt wird.
2. Alkylsubstituenten am Phenolkern auch bei großer Raumerfüllung keine Einflüsse auf den Dehydrierungsverlauf ausüben, da die Lactamausbeuten nicht signifikant unterschiedlich sind.

Tabelle 5: Lactame aus o-(Piperidinomethyl)-phenolen

Verbindung $R = \text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \text{O} \end{array}$	Schmp., °C	Isol. Lactammenge
 <u>92</u>	61	54%
 <u>93</u>	81	50%
 <u>94</u>	94	35%
 <u>95</u>	80	56%
 <u>96</u>	191	45%
 <u>97</u>	65	66%
 <u>98</u>	73	54%
 <u>99</u>	77	55%

D) Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung p-aminomethylierter Phenole mit cyclischem Aminanteil

Bei der Dehydrierung der zunächst interessierenden p-aminomethylierten 2,5-disubstituierten Phenole mit cyclischem Aminteil (36, 39 und 42) war ebenso wie bei den Mannichbasen mit offenkettigem Aminrest mit den entsprechenden Aldehyden als Endprodukten zu rechnen. Gleichzeitig sollte wieder das entsprechende freie Amin entstehen.



Der Aldehyd konnte jedoch in keinem Fall isoliert, sondern nur in sehr geringer Menge dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Dagegen wurde ein Phenollactam erhalten.

Da dies sehr überraschend war, wurden Mannichbasen 2,6-disubstituierter Phenole hergestellt und ebenso wie die Base 53 einer Dehydrierung unterworfen.

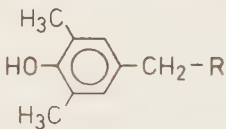
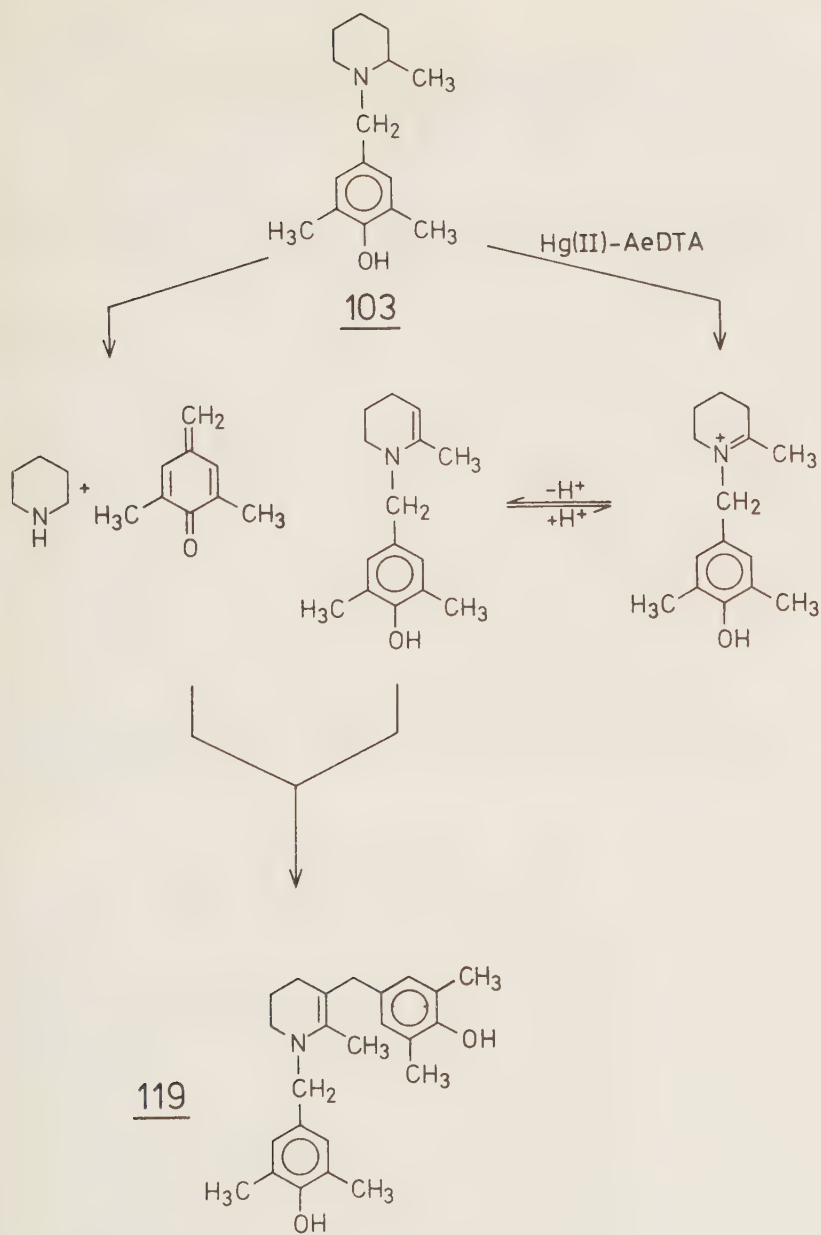
	Schmp., °C	Ausb., %
$R = -N$  <u>100</u>	118 Lit. 4) 117.5-118.5	50
$R = -N$  <u>101</u>	95	44
$R = -N$  <u>102</u>	81	45
$R = -N$  <u>103</u>	Perchlorat: 114	44

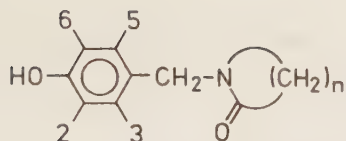
Tabelle 6: Phenolmannichbasen 2,6-disubstituierter Phenole

Bei der Dehydrierung von 103 war eine Imoniumverbindung zu erwarten, da tertiäre C-Atome vor sekundären dehydriert werden und nur eine einmalige Dehydrierung zwischen Ringstickstoff und tertiärem C-Atom möglich ist. Diese Verbindung konnte nicht isoliert werden. Sie muß jedoch auf Grund des gebildeten Endproduktes 119 vorgelegen haben.



Als Parallelreaktion zur Dehydrierung tritt etwa in gleicher Geschwindigkeit eine Amineleminierung zum Chinonmethidein. Unter elektrophiler Addition des Chinonmethids an das mit der Imoniumverbindung im Gleichgewicht stehende Enamin wird 119 gebildet.

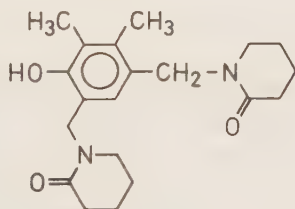
Im Falle der Verbindung 102 konnte kein Lactam isoliert werden. Bei den anderen Verbindungen wurden die Lactame in geringer Ausbeute erhalten.



Verbindung					Nr.	Schmp., °C	Ausb., %
2	3	5	6	n			
CH ₃	-	CH ₃	-	4	104	162 - 164	14
CH(CH ₃) ₂	-	CH ₃	-	4	105	178	7.6
CH(CH ₃) ₂	-	CH ₃	-	3	106	139	9.5
CH ₃	-	CH(CH ₃) ₂	-	4	107	136	10.5
CH ₃	-	-	CH ₃	4	108	96	10.4
CH ₃	-	-	CH ₃	3	109	nicht rein isoliert	0.95
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4	110	176 - 178	17.5

Tabelle 7: Durch Dehydrierung p-aminomethylierter Phenole dargestellte Lactame

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen trat bei der Dehydrierung der di-substituierten Mannichbase 28 das Di-lactam 111 als Hauptprodukt auf.



111

Gesichert wurde die Lactamstruktur jeweils durch die Kernresonanzspektroskopie.

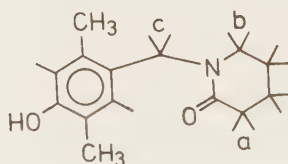
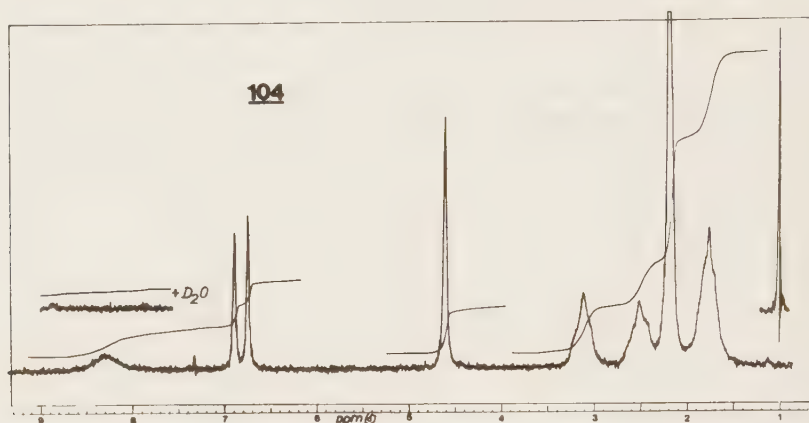


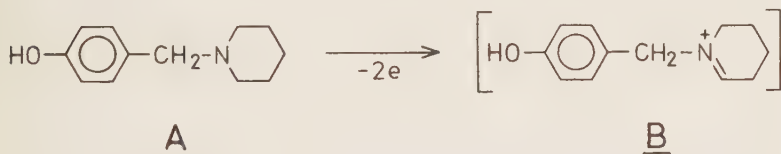
Abb. 12: NMR-Spektrum von 104 (CDCl_3)

Im Vergleich zum entsprechenden Phenolamin 36 erfahren beim Phenollactam 104 die der Carbonylgruppe benachbarten Protonen H_a eine Tieffeldverschiebung von 1 ppm und erscheinen als Multipllett bei $\delta = 2.5$ ppm. Die beiden dem Stickstoff benachbarten Protonen H_b erscheinen als Multipllett bei 3.16, um 0.6 ppm verschoben. Die Methylenprotonen H_c gelangen um 1.3 tiefer bei 4.6 zur Resonanz.

Diese Tieffeldverschiebungen lassen sich aus dem Anisotropieeffekt der C=O-Gruppe bzw. der partiellen Doppelbindungsstruktur der Lactamgruppe ableiten^{48), 49)}.

Die Lage der restlichen Signale unterscheidet sich nicht wesentlich von den entsprechenden Signalen beim Amin 36.

Nach diesen Ergebnissen der Dehydrierung muß die erste N-Dehydrierung nicht zum Benzylwasserstoff, sondern zwischen Ringstickstoff und dem benachbarten C-Atom des basischen Cyclus erfolgen B.

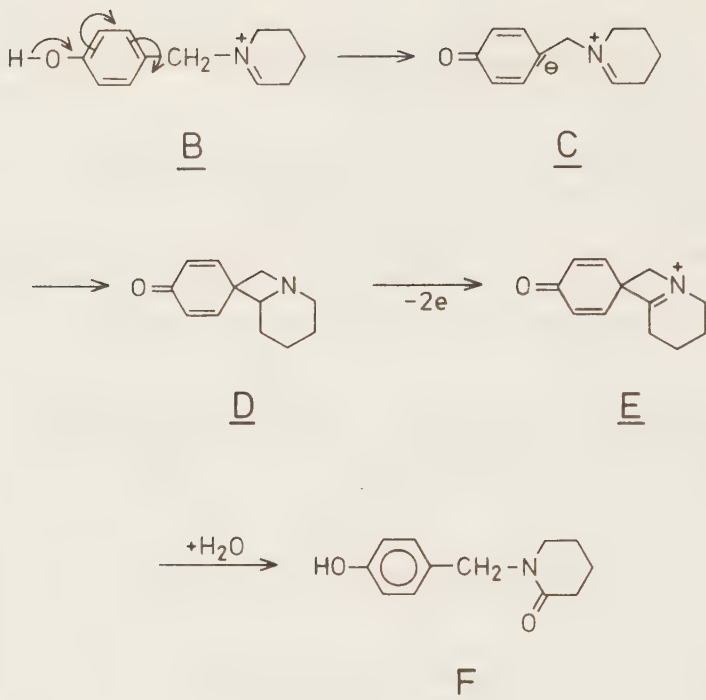


Für die weitere Reaktion bestehen dann mehrere Möglichkeiten.

1. Unter Beteiligung der Hydroxygruppe erfolgt die Ausbildung eines Anions. In Form des mesomeren Carbanions C erfolgt dann Addition an die Imoniumstufe unter Bildung einer Spiroverbindung D. Erneute Dehydrierung zu E und anschließende Hydrolyse würde theoretisch zum Lactam F führen.

48) H.Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New-York, S. 28 ff. (1965)

49) D.H.Williams und J.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1975), 3. Aufl., S. 87



Gegen diese Theorie spricht die Ausbildung eines solchen 4-Ring-Spirosystems D, das in der Literatur nicht bekannt ist und kaum eine stereoelektronische Dehydrierung erleiden könnte. Sollte dennoch die Reaktion über diese Zwischenstufe verlaufen, so müßte die Erweiterung zum 5-Ring auf Grund der größeren Cyclisierungstendenz und der leichteren Dehydrierbarkeit eine deutliche Steigerung der Ausbeute bewirken. Ähnliche 5-Ring-Spiroverbindungen sind beschrieben und auch einigermaßen gut darstellbar⁵⁰⁾. Analog der Vorschrift von Chao-Shing Cheng et al.⁵¹⁾ wurden deshalb die beiden Phenyl-äthylaminderivate 112 und 113 hergestellt.

50) A.P.Krapcho, *Synthesis* (6), S. 386 ff. (1974)

51) Chao-Shing Cheng, C.Ferber, R.I.Bashford, Jr. und G.F.Grillot, *J.Amer.chem.Soc.* 73, 4081 (1951)

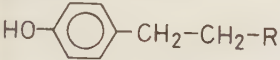
	Nr.	Schmp., °C	Ausb., %
$R = -N$ 	112	163 Lit. 51) 167 - 168 52) 163	-
$R = -N$ 	113	131	-
$R = -N$ 	114	132	11
$R = -N$ 	115	nicht rein isoliert	unter 5

Tabelle 8: Phenyläthylaminderivate

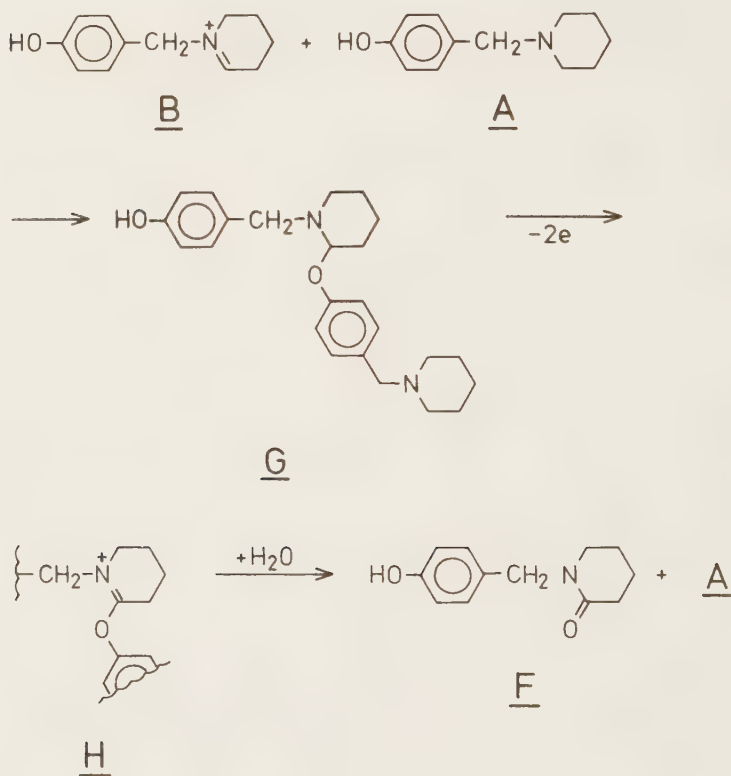
Nach der Dehydrierung konnten die Lactame 114 und 115 gefunden werden. Die Ausbeuten entsprechen aber denen der Phenylmethyl-Derivate. Eine signifikante Erhöhung war nicht eingetreten, so daß

51) Chao-Shing Cheng, C.Ferber, R.I.Bashford, Jr. und G.F.Grillot, J.Amer.chem.Soc. 73, 4081 (1951)

52) Kindler, Arch.Pharmaz. 265, 389 (1927)

auch deshalb die Reaktion nicht über eine Spiroverbindung ablaufen dürfte.

2. Die zweite Reaktionsmöglichkeit stellt eine intermolekulare Reaktion dar, indem an die Imoniumstufe B ein Phenolaminmolekül A zur Verbindung G addiert wird. Erneute Dehydrierung zu H und Hydrolyse führt wieder zum Lactam F.



Nucleophile Additionen von Phenolationen an Imoniumverbindungen in Methanol wurden von Leonard und Hay⁵³⁾ beschrieben. Diese Additionsverbindungen konnten jedoch nicht rein isoliert werden, da schon an der Luft und auch mit verdünnten Säuren Zersetzung eintrat.

Auf Grund des schwach sauren Milieus während der Dehydrierung wäre eine teilweise Zersetzung und damit ein Absinken der Ausbeute verständlich.

Daß teilweise Zersetzungsreaktionen eingetreten waren, zeigte sich an der Färbung der Reaktionsansätze, die alle nach einstündiger Dehydrierung dunkelbraun gefärbt waren, während die Dehydrierungsansätze o-aminomethylierter Verbindungen nur eine Gelbfärbung aufweisen.

Dieser Reaktionsweg erscheint somit wahrscheinlicher als die Reaktion über eine Spiroverbindung.

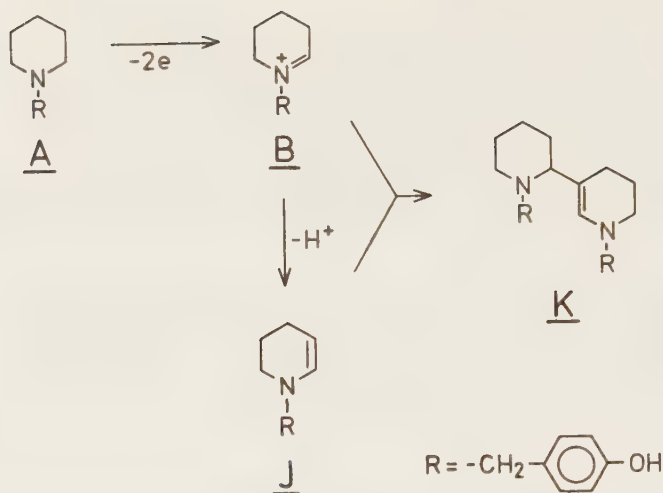
3. In Betracht zu ziehen ist noch ein anderer intermolekularer Reaktionsverlauf, dessen erste Stufe mit den von Leonard und Hauck⁵⁴⁾ für verschieden substituierte, N-alkylierte Piperidine gefundenen Ergebnissen übereinstimmt.

Der erste Schritt führt wieder zur Imoniumverbindung B, die mit dem Enamin J, das durch Abspaltung eines Protons aus B entsteht, zu K dimerisiert.

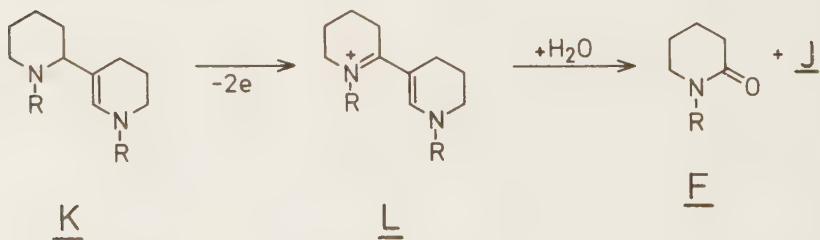
Die Bildung dieser Dimeren scheint nach Leonard⁵⁴⁾ besonders bei unsubstituierten Piperidinen begünstigt zu sein. So lieferte N-Methyl-piperidin ($R = CH_3$) 67 Prozent und N-Benzyl-piperidin ($R = CH_2-C_6H_5$) 39 Prozent einer dimeren Verbindung vom Typ K.

53) N.J.Leonard und A.S.Hay, J.Amer.chem.Soc. 78, 1984 (1956)

54) N.J.Leonard und F.P.Hauck, J.Amer.chem.Soc. 79, 5279 (1957)

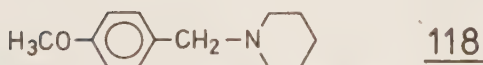
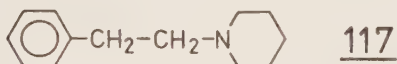


Leonard isolierte außerdem bei der Quecksilberacetat-Dehydrierung des 1,3,3-Trimethyl-piperidins 15 Prozent eines Lactams, ohne Aussagen über dessen Entstehung zu machen. Eine Lactambildung ist aber, wenn keine unspezifische Oxidation angenommen werden soll, nur so zu erklären, daß K erneut zwischen Ringstickstoff und tertiärem C-Atom zu L dehydriert wird. Daran anschließende Hydrolyse ergibt das Lactam F und Enamin J.



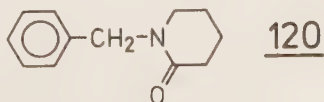
Da im Prinzip p-substituierte Phenolmannichbasen und die Phenyl-äthylaminderivate 112 und 113 auch als N-substituierte Piperidine aufzufassen sind, sollte dieser Weg zur Lactambildung untersucht werden. Hier ist im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Reaktionsmöglichkeiten die phenolische Hydroxylgruppe nicht direkt an der Reaktion beteiligt. Deshalb sollten Verbindungen ohne phenolische Hydroxygruppe zur Dehydrierung eingesetzt werden, da eine hierbei eintretende Lactambildung diesen Reaktionsweg wahrscheinlich machen würde.

Deshalb wurden die drei folgenden Verbindungen der Dehydrierung unterworfen.



Sowohl Phenolphase als auch Basenphase der aufgearbeiteten Dehydrierungsansätze von 117 und 118 waren sehr uneinheitlich und es konnte kein definiertes Produkt isoliert werden.

Die Dehydrierung von 116 lieferte jedoch das N-Benzyl-piperidon-(2) 120 in 35 prozentiger Ausbeute.



Die vergleichsweise höhere Ausbeute gegenüber den oben gefundenen Werten ist sicher mit darauf zurückzuführen, daß das Fehlen einer Hydroxygruppe eine Amineliminierung ausschließt und deshalb Reaktionen, wie sie bei der Dehydrierung von 103 gefunden wurden, nicht eintreten können.

Die Isolierung von 120 zeigte eine weitergehende Dehydrierung bei Verwendung von Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat gegenüber Quecksilber(II)-acetat, da hierbei nur die dimere Verbindung, aber kein Lactam erhalten wurde⁵⁴⁾.

Betrachtet man die Möglichkeiten 2 und 3 im Vergleich, so ist der zweite Weg auf Grund des labilen Zwischenproduktes G, für das im Dehydrierungsansatz eher Hydrolyse als erneute Dehydrierung zu erwarten ist, weniger wahrscheinlich.

Die beim dritten Weg auftretenden dimeren Zwischenprodukte sind jedenfalls beständig, da mehrere solcher Verbindungen isoliert werden konnten⁵⁴⁾.

Wie die Gewinnung von 120 zeigt, ist für die Lactambildung eine phenolische Hydroxgruppe keine Voraussetzung. Deshalb kann ausschließlich Weg 3 unsere Ergebnisse erklären.

5. BORKOMPLEXE VON PHENOLMANNICHBASEN

Ortho-Phenolmannichbasen wurden erstmals von Roth⁵⁵⁾ mit Triphenylbor unter Eliminierung von Benzol umgesetzt. Für die entstehende Borverbindung der Mannichbase des p-Kresols 121 wurde nur eine Summenformel ($C_{50}H_{54}B_2N_2O$) genannt, während die Konstitution später beschrieben werden sollte. Der Summenformel nach handelt es sich hier wahrscheinlich um eine unter Wasseraustritt entstandene dimere Verbindung. In einer neueren Arbeit desselben Autors⁵⁶⁾ wird wieder ein o-aminomethyliertes Phenol mit Triphenylbor umgesetzt und die entstehende Verbindung unter Hinweis auf die erste Arbeit als Dihydrooxazin charakterisiert. Für ein Dihydrooxazin der Mannichbase 121 betrüge die Summenformel aber $C_{25}H_{28}BNO$.

Offensichtlich erwies sich die erste Annahme als falsch, und es stellte sich erst später das Vorliegen einer Dihydrooxazinstruktur 122 heraus.

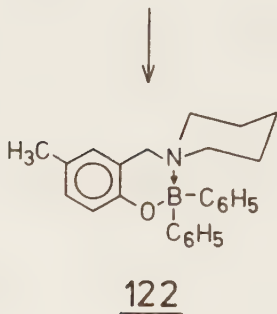
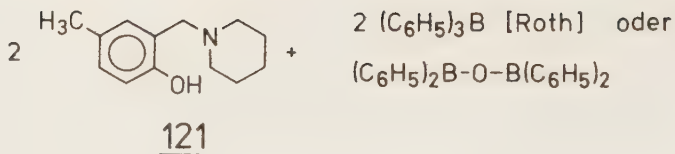
Nach Untersuchungen von Möhrle und Clauß⁵⁷⁾ hat es sich als günstiger erwiesen, zur Komplexbildung Tetraphenyldiboroxid zu verwenden, da keine Ligandenverdrängung notwendig und keine unspezifische Adduktbildung mit dem Amin zu befürchten ist. Deshalb nahmen wir die Umsetzung mit dieser Borverbindung vor.

Auch unsere Ergebnisse stärken danach die neuere Annahme von Roth, da der Schmelzpunkt des Oxazins (ab 218° u. Zersetzung) dem erst angegebenen (230° u. Zersetzung) im Temperaturbereich nahe kommt.

55) H.J.Roth, R.Brandes und Ch.Schwenke,
Arch.Pharmaz. 297, 766 (1964)

56) B.Mühlenbruch und H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 304, 821 (1971)

57) E.Clauß, Dissertation Berlin 1973



Wie bei den o-Aminoalkylierungsprodukten war bei den o- und p-disubstituierten Verbindungen ebenfalls eine Komplexbildung zu erwarten.

Da bei den p-substituierten Derivaten keine Möglichkeit zur Bildung des Borchelats besteht, sollte auch auf diese Weise eine Unterscheidung hinsichtlich der Substitution zu treffen sein.

In Übereinstimmung mit dieser Überlegung fiel bei allen eingesetzten Verbindungen nach kurzer Reaktionszeit der gewünschte Komplex aus.

Borkomplexe der o-substituierten Mannichbase von	Schmp., °C	Ausb., %
p-Kresol <u>122</u>	218	83
2,3-Dimethyl-phenol <u>123</u>	196 - 198	77
2,5-Dimethyl-phenol <u>124</u>	184	75
2,3,5-Trimethyl-phenol <u>125</u>	179 - 182	88
Thymol <u>126</u>	199	70
Carvacrol <u>127</u>	216	63
Borkomplexe der di-substituierten Mannichbase von		
2,5-Dimethyl-phenol <u>128</u>	179 - 182	60
Thymol <u>129</u>	191	61
Carvacrol <u>130</u>	201	66

Tabelle 9: Borkomplexe von Phenol-Mannichbasen

Außer 122 zeigten alle diese Verbindungen, trotz korrekter Elementaranalysen, in den Kernresonanzspektren (Lösungsmittel Chloroform) keine einheitliche Struktur an.

Nur 122 gibt in chloroformischer Lösung eine einheitliche Struktur, jedoch wird bei D₂O-Zugabe die Lage der zum Stickstoff benachbarten Protonen im Piperidinring als auch der Methylengruppe quantitativ zu höherem Feld verschoben. Weiterhin ändert sich der Aromatenbereich.

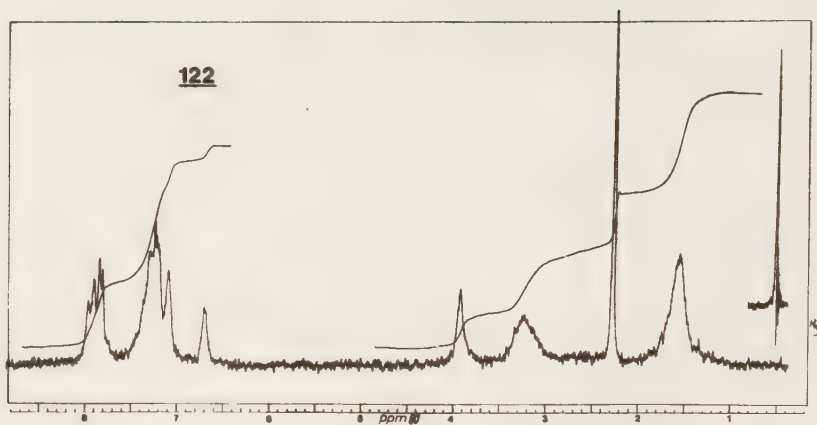


Abb. 13: NMR-Spektrum von 122 (CDCl₃)

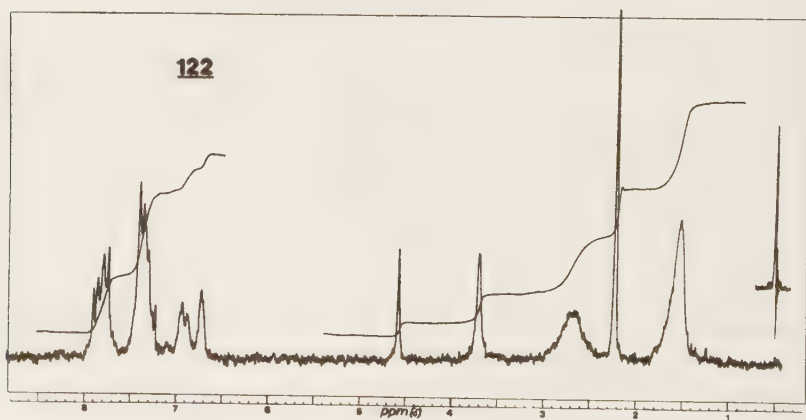


Abb. 13a: NMR-Spektrum von 122 (CDCl₃) nach D₂O-Zugabe

Dies ist so zu erklären, daß bei Wasserzugabe nicht mehr der Stickstoff des Piperidinringes als Donator fungiert, sondern der Sauerstoff des Wassers ein Elektronenpaar zur Auffüllung der Lücke im Boratom zur Verfügung stellt.

Bei den anderen Verbindungen erfolgt offensichtlich schon in Chloroform teilweise eine Öffnung der Stickstoff-Bor-Bindung, die nach D_2O -Zugabe deutlich verstärkt wird, jedoch nicht quantitativ, sondern zu maximal 66 Prozent verläuft. In diesem Fall wird also das bereits vorliegende Gleichgewicht zugunsten der cyclischen Form verschoben.

Die folgende Tabelle 10 gibt Angaben über die prozentualen Anteile der beiden Formen in Chloroform und nach D_2O -Zugabe.

Borkomplex	Chloroform		Chloroform + D_2O	
	cyclisch	offen	cyclisch	offen
	Angaben in %		Angaben in %	
122	100	0	0	100
123	80	20	33	66
124	85	15	70	30
125	90	10	--	--
126	80	20	66	33
127	80	20	50	50
128	90	10	--	--
129	66	33	50	50
130	80	20	50	50

Tabelle 10

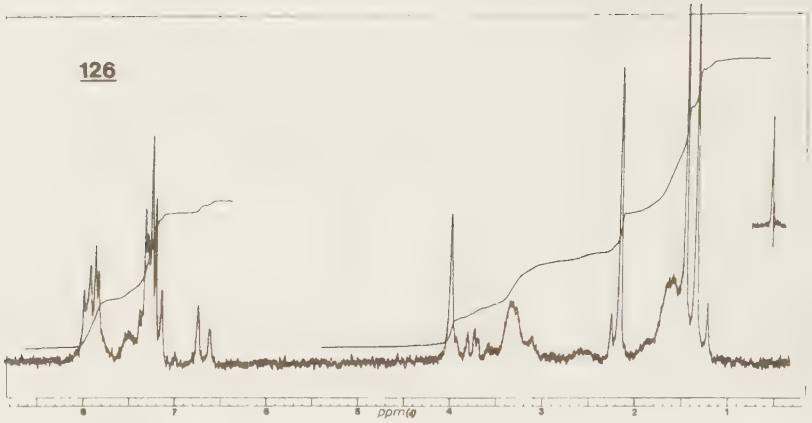


Abb. 14: NMR-Spektrum von 126 (CDCl_3)

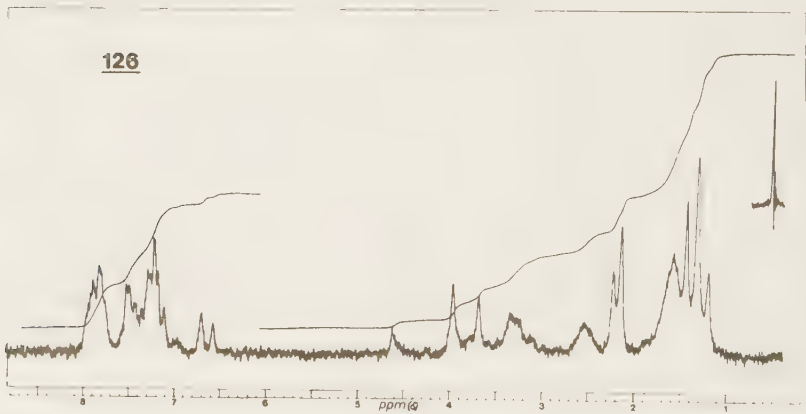


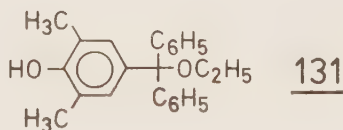
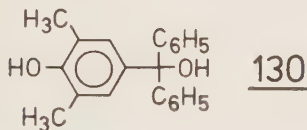
Abb. 14a: NMR-Spektrum von 126 (CDCl_3) nach D_2O -Zugabe

6. NUCLEOPHILE AUSTAUSCHREAKTIONEN VON PHENOLMANNICHBASEN MIT ALKOHOLISCHEN LÖSUNGSMITTELN

A) Austauschreaktionen p-substituierter Mannichbasen

Bei der Dehydrierung verschiedener p-substituierter Phenolmannichbasen waren neben dem Lactam bzw. Aldehyd oft noch andere Produkte dünnschichtchromatographisch nachzuweisen. Die Konzentration war für eine Isolierung jedoch meistens nicht ausreichend.

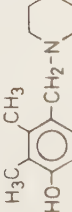
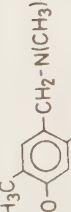
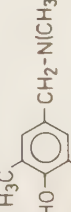
Aufschlüsse über die entstandenen Reaktionsprodukte brachte die Dehydrierung der Mannichbasen 76 und 77, die mit Benzaldehyd dargestellt worden waren. Bei beiden Verbindungen treten ohne erwähnenswerte Quecksilberabscheidung die gleichen Reaktionsprodukte 130 und 131 auf.



Da diese Verbindungen nicht durch eine Dehydrierung entstanden sein konnten, wurden andere Reaktionsbedingungen gewählt. Dabei zeigte sich, daß eine Reaktion in 50proz. Äthanol sowohl mit AeDTA-Zusatz oder auch mit geringem Essigsäurezusatz (ca. pH 4 - 5) zum selben Ergebnis führte. Das Erhitzen allein in Äthanol (99% oder 50%) führt nur in geringem Maße zur Reaktion.

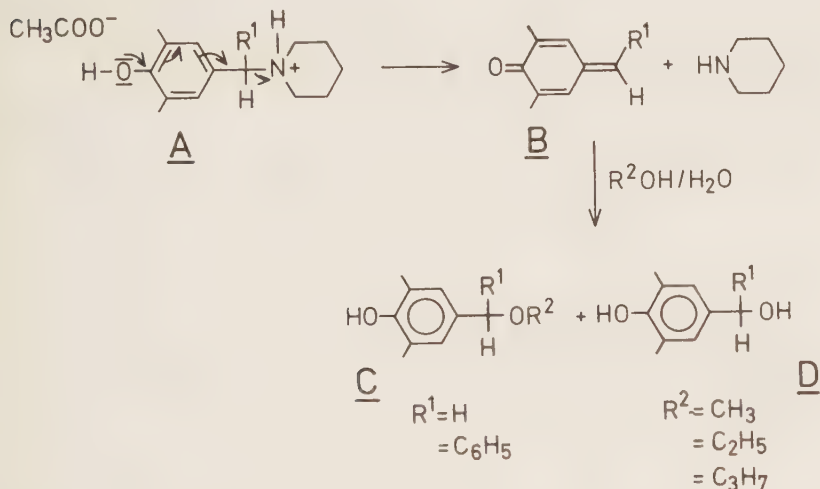
Keine Umsetzung wurde erhalten, als das alkoholische Reaktionsgemisch mit Salzsäure angesäuert wurde.

Tabelle 11: Nucleophile Austauschreaktion p-substituierter Phenolmännichbasen

	A	B	C	D	E
Eingesetztes Phenolamin	50% Alkohol AeDTA (pH 4.5)	50% Alkohol CH ₃ COOH (pH 4 - 5)	Austauschreaktion unter Dehydrie- rungsbedingungen	90% Alkohol	50% Alkohol
 <u>76</u>	Base <u>76</u> und <u>77</u> liefern identische Ergebnisse <u>Umsetzung in Äthanol: (100% Umsetzung)</u> 7 Teile Äthyläther <u>131</u> 3 Teile Alkohol <u>130</u> <u>Umsetzung in Methanol: (100% Umsetzung)</u> 9 Teile Methyläther <u>132</u> 1 Teil Alkohol <u>130</u>		nucleophiler Aus- tausch verläuft schneller als De- hydrierung, daher Ergebnisse wie unter A und B	nach 1 Std. ca. 10% Ums. nach 5 Std. ca. 15% Ums. k.U.	Ergebnisse wie bei D k.U.
 <u>53</u>	<u>Umsetzung in Methanol: (ca. 80% Umsetzung)</u> 8 Teile Methyläther <u>133</u> 2 Teile Alkohol <u>134</u>		kein Austausch nur Lactam <u>110</u>	minimale Umsetzung	k.U.
 <u>48</u>	<u>Umsetzung in Äthanol: (10% Umsetzung)</u> hauptsächlich Äthyläther <u>135</u>		Hauptprodukt Al- dehyd <u>91</u> , daneben Äthyläther <u>135</u> ca. 10%	k.U.	k.U.
 <u>7</u>	<u>Umsetzung in Äthanol: (max. 5% Umsetzung)</u> Base konnte größtenteils rückgewonnen werden		kein Austausch nur Aldehyd <u>90</u>	k.U.	k.U.

k.U. = keine Umsetzung

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß in schwach essigsauerm oder AeDTA-sauerm Milieu ein Austausch begünstigt ist und nach folgendem Schema abläuft:

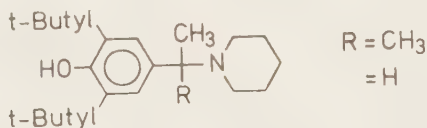


Zunächst wird der Stickstoff protoniert. Die treibende Kraft für die Eliminierung ist das Acetat-Anion und die elektronenziehende Wirkung des positiven, vierbindigen Stickstoffs A. Die Spaltung der C-N Bindung wird durch die Hydroxygruppe beeinflusst, die einen Elektronentransfer durch das gesamte Molekül unter Bildung eines Chinon-Methids B erlaubt. Unter anschließender Addition von Alkohol oder Wasser an das Methid kommt man zu einer Alkohol- oder Ätherbildung (C oder D).

Begünstigt wird die Bildung der Methid-Zwischenstufe durch Substituenten am Phenolring, welche stabilisierend wirken. Deshalb ist bei 53 die Umsetzungsrate gegenüber 7 und 48 vergrößert.

Ebenso erhöht eine Substitution der Methylengruppe des Aminomethylrestes die Stabilität des Chinon-Methids und trägt so zur weitergehenden Umsetzung bei.

Fitton⁵⁸⁾ berichtet, daß Mannichbasen mit nachstehender Struktur ebenfalls Reaktionen mit Alkoholen eingehen, die ohne Säurezusatz nach einer Stunde in 30 proz. Ausbeute zu den Äthern führen.

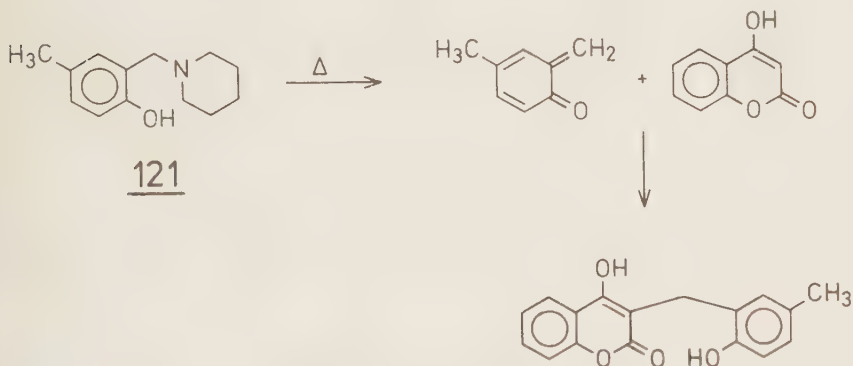


Hier dürfte die Einführung der beiden t-Butylgruppen die höhere Reaktionsfähigkeit bedingen, denn unter gleichen Bedingungen reagierte hier nur 77 zu ca. 10%.

58) A.O.Fitton und A.Rigby J.Chem.Soc. 1968, 996

B) Austauschreaktionen o-substituierter Mannichbasen

Ortho-aminomethylierte Phenolmannichbasen zeigen erst bei hoher Temperatur Amineliminierung. So setzte sich 121 mit 4-Hydroxycumarinen bei 125°C nur minimal um³⁴⁾.

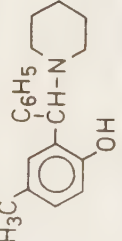
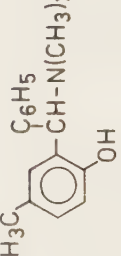
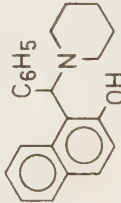
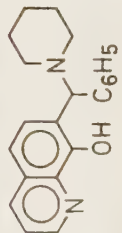


Daher ist verständlich, warum mit wäßrigem Äthanol überhaupt keine Reaktion eintrat. Erst der Ersatz eines H-Atomes der Methylengruppe durch einen Phenylrest führt unter diesen Bedingungen zu einer Umsetzung. Die gute Reaktivität solcher Verbindungen wurde von Molho³⁴⁾ zur Umsetzung mit 4-Hydroxycumarinen ausgenutzt.

Besonders gut verlief die Reaktion bei 70 durch den leicht flüchtigen Dimethylaminrest.

Bemerkenswert ist der sterische Einfluß des verwendeten Alkohols. Während bei Methanol noch zu 90% der Methyläther entsteht, geht der Ätheranteil bei Verwendung von Äthanol auf 66% und von Isopropanol auf 50% zurück. In gleichem Maße wie der Ätheranteil fällt, steigt der Alkoholanteil.

Tabelle 12: Nucleophile Austauschreaktionen o-substituierter Phenolammbasen

Eingesetztes Phenolamin	A	B	C	D
 <u>121</u>	k.U.	k.U.	kein Austausch nur Lactam	k.U.
 <u>68</u>	Umsetzung in Äthanol: (90proz. Umsetzung) <u>6.6T. Äthyläther 136</u> <u>3.3T. Alkohol 137</u>		nur Lactam <u>80</u>	k.U.
 <u>70</u>	Umsetzung in Methanol: (100proz. Umsetzung) <u>9T. Methyläther 138</u> <u>1T. Alkohol 137</u> Umsetzung in Äthanol: (100proz. Umsetzung) <u>6.6T. Äthyläther 136</u> <u>3.3T. Alkohol 137</u> Umsetzung in Isopropyl: (100proz. Umsetzung) <u>5T. Isopropyläther 139</u> <u>5T. Alkohol 137</u>		Ergebnisse wie bei A und B	k.U.
 <u>73</u>	Umsetzung in Äthanol: (ca. 30proz. Umsetzung) <u>7T. Äther 140</u> <u>3T. Alkohol 141</u>		Ergebnisse wie bei A und B	k.U.
 <u>75</u>	Umsetzung in Äthanol: nur Äthyläther (ca. 30proz. Ausb.) isoliert <u>142</u>		k.U.	k.U.

k.U. = keine Umsetzung

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Aminoalkylierung 2,6-disubstituierter Phenole liefert immer ein kernsubstituiertes Produkt. Damit muß die bisher angegebene Phenoläther-Formulierung für das Reaktionsprodukt aus 2-Äthyl-6-methyl-phenol, Formaldehyd und Dimethyamin 6 korrigiert werden. Die Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von p-Aminoalkylierungsprodukten mit offenkettigem Aminteil liefert die entsprechenden Phenolaldehyde.

2. Die Aminomethylierung von Phenolen mit freier o- und p-Stellung liefert immer alle isomeren Verbindungen; daneben treten auch mehrfachsubstituierte Verbindungen auf. Nur im Falle der 2,5-disubstituierten Verbindungen stellt die p-Verbindung das Hauptprodukt dar.

Die Struktur der entstandenen Verbindungen ergibt sich aus dem Kernresonanzspektrum.

Den chemischen Beweis für die o-Substitution liefern Borkomplexe und Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen, die zu Phenollactamen führen.

3. Die Betti-Reaktion von 8-Hydroxychinolin, Benzaldehyd und Ammoniak lieferte kein Dihydrooxazin, sondern ein Hydroxyimin-Derivat 4. Die Acylierung führt daher zur N-Acyl-Mannichbase 59. Die analoge Umsetzung mit Amiden anstelle von Ammoniak konnte nach der Literaturvorschrift nicht reproduziert werden, sie findet erst unter verschärften Bedingungen statt. Bei dem "Betti-Produkt" aus 2-Naphthol, Benzaldehyd und Ammoniak liegt in Lösung ein Gemisch von zwei Dihydrooxazin-Stereoisomeren 55 neben der Hydroxyimin-Verbindung 56 vor.

4. Es wird die Darstellung von Mannichbasen aus Phenol, Benzaldehyd und sekundärem Amin beschrieben und ihr Verhalten bei der Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung untersucht.

Dabei entstehen jeweils die entsprechenden Phenollactame. Beim Pyrrolidin-Derivat muß dessen Bildung auf spezielle konformative Verhältnisse zurückgeführt werden.

5. Für die Bildung von Phenollactamen in mäßiger Ausbeute bei einer Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von p-substituierten Phenolmannichbasen mit cyclischem Aminteil wird ein intermolekularer Reaktionsmechanismus wahrscheinlich gemacht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Block ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Institut für Pharmazie der FU Berlin ausgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Molekülmassen wurden massenspektrometrisch mit einem CH 7 Varian MAT ermittelt.

Infrarot-Absorptionsspektren

Die Messungen erfolgten im Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 237 und 421. Öle wurden in Chloroform, feste Stoffe als KBr-Presslinge oder ebenfalls in Chloroform gemessen.

^1H -NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit den Varian-Geräten A-60, T-60 bzw. HR-SC 220 aufgenommen. Als interner Standard diente TMS. Die Angaben erfolgen in der δ_{ppm} -Skala.

^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die Aufnahmen erfolgten mit dem Varian-XL-100-Spektrometer. TMS diente als interner Standard. Die Angaben erfolgen in der δ_{ppm} -Skala.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden mit Kieselgel F_{254} beschichtete Glasplatten "Merck" (MG), DC-Alufolien entweder Kieselgel F_{254} Fa. Merck (MF) oder Kieselgel $F_{254/366}$ Fa. Woelm (WF) verwendet.

Fließmittel: (ml + ml)

I: Chloroform/Äthanol (95 + 5)

II: Chloroform/Äthanol + konz. NH_3 (95 + 5 + 0.25)

Laufstrecke: 15 cm

Detektion:

Die Detektion erfolgte durch Joddampf, durch Fluoreszenzlösung unter UV-Licht bei 254 nm oder mit Dragendorff's-Reagens, modifiziert nach Thies und Reuther⁵⁹⁾.

DC Quantitative Abschätzung

Nach einer visuellen groben Einschätzung des Rohproduktes wurde aus den präparativ-isolierten Substanzen mehrere unterschiedliche Gemische in der etwa zu erwartenden Konzentration hergestellt und nach DC-Auftrennung dem Reaktionsgemisch durch Fluoreszenzvergleich zugeordnet.

Präparativ-säulenchromatographische Trennungen

Die Trennungen wurden über eine Trennsäule (Länge 75 cm, Durchmesser 2.5 cm) mit daran angeschlossenen automat. Fraktionssammler durchgeführt.

Säulenmaterial: Kieselgel 0.05 - 0.2 mm Merck

Adsorptionsmittelmenge: 5 g Gemisch pro 100 g Adsorbens

Abtropfgeschwindigkeit: 1 ml pro Min.

Durchführung: Kieselgel wird mit FM II angeschlämmt auf die Säule aufgebracht. Den Überstand läßt man bis zur KG-Oberfläche abtropfen. Das zu trennende Gemisch wird in 30 ml FM II zusammen mit 5 g Kieselgel angeschlämmt, das Lösungsmittel abdestilliert, der verbleibende feste Rückstand auf die Säule aufgebracht und mit FM II eluiert. Mischfraktionen wurden nicht weiter aufgearbeitet.

59) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

1. MANNICHREAKTIONEN AN VERSCHIEDEN SUBSTITUIERTEN PHENOLEN

A) 2,6-disubstituierte Phenolmannichbasen mit offenkettigem Amin

2-Äthyl-6-methyl-phenol

Aus o-Cresylacetat wurde nach⁶⁰⁾ 2-Acetyl-6-methyl-phenol gewonnen und durch Clemmensen-Reduktion⁶¹⁾ dieser Verbindung das 2-Äthyl-6-methyl-phenol erhalten.

N-[(3-Äthyl-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-dimethylamin (6)

6.8 g 2-Äthyl-6-methyl-phenol wurden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und mit 5.7 g 40proz. wäßriger Dimethylaminlösung sowie mit 4.25 g 35proz. wäßriger Formaldehydlösung (jeweils 0.05 Mol) versetzt. Nach 10tägigem Stehen unter Lichtausschluß wurde das Äthanol im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand mit Wasser versetzt, auf pH 2 gebracht und mit Äther extrahiert (=Phenolphase). Anschließend ammoniakalisiert man die wäßrige Phase unter Eiskühlung und extrahiert mit Chloroform (=Basenphase). Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in Äthanol aufgenommen, mit Perchlorsäure angesäuert und mit Äther versetzt.

Schmp.: 145-147° (Äthanol/Äther)

$C_{12}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (293.7) Ber.: N 4.77 Gef.: N 4.71

Aus dem Perchlorat wurde mit Ammoniak die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Reiben und wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

Schmp.: 60° durchgeschm. (Beginn 57°); Lit.⁹⁾ ölig Sdp._{0.2} 135-145°
Ausb.: 7 g (63% d.Th.)

60) K.v.Auwers, H.Bundesmann und F.Wieners, Liebigs Ann.Chem. 447, 180 (1926)

61) K.v.Auwers und G.Wittig, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1272 (1924)

$C_{12}H_{19}NO$ (193.3) Ber.: C 74.57 H 9.91 N 7.25

Gef.: C 74.34 H 9.75 N 7.18

MS: Molekülion 193 (schwach)

IR(KBr): 3380 cm^{-1} (OH)

NMR: siehe Abbildung I

N-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-dimethylamin (7)

12.2 g 2,6-Dimethylphenol, 11.25 g 40proz. wäßrige Dimethylaminlösung und 8.55 g 35proz. wäßrige Formaldehydlösung (jeweils 0.1 Mol) wurden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst. Nach 2 Tagen wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

Schmp.: $108-110^{\circ}$. Ausb.: 12.5 g (70% d.Th.).

$C_{11}H_{17}NO$ (179.3) Ber.: C 73.70 H 9.56 N 7.81

Gef.: C 73.76 H 9.26 N 7.84

MS: Molekülion 179

IR(KBr): 3380 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 2.20/2.23 ppm s/s (6H, $N-CH_3$ /6H, $-CH_3$); 3.31 s (2H, $N-CH_2$); 5.34 s (1H, OH, austauschbar); 6.88 s (2H, arom.).

N-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-diäthylamin (8)

Die Darstellung erfolgte analog 6 mit 12.2 g 2,6-Dimethyl-phenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 7.3 g Diäthylamin (jeweils 0.1 Mol). Umkristallisation aus Ligroin.

Schmp.: 64° . Ausb.: 13.6 g (67.3% d.Th.).

$C_{13}H_{21}NO$ (207.3) Ber.: C 75.31 H 10.21 N 6.76

Gef.: C 75.27 H 10.15 N 6.84

MS: Molekülion 207

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.03 ppm t (6H, $-CH_2-CH_3$); 2.22 s (6H, $-CH_3$); 2.52 q (4H, $N-CH_2$); 3.43 s (2H, $Ar-CH_2$); 4.60 s (1H, OH, austauschbar); 6.89 s (2H, arom.).

B) Mannichreaktionen von Phenolen mit freier o- und p-Stellungo-Kresol1-[(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (18)

Die Darstellung erfolgte analog 6 mit 5.4 g o-Kresol, 4.25 g 35proz. wässriger Formaldehydlösung und 4.25 g Piperidin (jeweils 0.05 Mol) bis nach dem Ausschütteln der Basenphase. Diese wurde über einer Kieselgelsäule mit daran angeschlossenen automatischen Fraktionssammler getrennt (Säulenmaterial: KG Korngröße 0.02-0.2 mm, Elutionsmittel: FM (II)).

Die ersten 35 Fraktionen zeigten nur Verbindung 18. Nach Abziehen des Elutionsmittels wurde wie bei 6 das Perchlorat dargestellt.

Schmp.: 99° (99proz. Äthanol/Äther). Ausb.: 2.1 g (20% d.Th.)

$C_{13}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (305.8) Ber.: C 51.06 H 6.59 N 4.58

Gef.: C 51.01 H 6.61 N 4.22

MS: Molekülion 205

IR(KBr): 3380 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.6 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.25 s (3H, $-CH_3$); 2.5 m (4H, $-CH_2-N$); 3.65 s (2H, Ar- CH_2-); 6.55-7.15 m (3H, arom.); 10.82 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(4-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (19)

Für die Darstellung werden die Fraktionen 80-120 wie oben aufgearbeitet.

Schmp.: 155° (Äthanol/Äther). Ausb.: 1.9 g (12.5% d.Th.)

$C_{13}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (305.8) Ber.: C 51.06 H 6.59 N 4.58

Gef.: C 50.95 H 6.57 N 4.36

MS: Molekülion 205

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (6H, -CH₂-); 2.28 s (3H, -CH₃); 2.42 m (4H, -CH₂-N); 3.4 s (2H, Ar-CH₂-); 5.18 s (1H, OH austauschbar); 6.48-7.1 m (3H, aromat.).

6-Methyl-2,4-bis-(α -piperidino-methyl)-phenol (20)

Verwendung finden die Fraktionen 40-75. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand in Äther aufgenommen und mit ätherischer HCl versetzt. Dihydrochlorid:

Schmp.: 248° (Äthanol/Äther). Ausb.: 2.8 g (15.8% d.Th.)

C₁₉H₃₀N₂O·2HCl (375.4) Ber.: C 60.79 H 8.60 N 7.46

Gef.: C 60.72 H 8.58 N 7.20

MS: Molekülion 302

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.55 ppm m (12H, -CH₂-); 2.25 s (3H, -CH₃); 2.45 m (8H, -CH₂-N); 3.38 s (2H, Ar-CH₂-, para ständig); 3.66 s (2H, Ar-CH₂-, ortho ständig); 6.8 und 6.98 angesp. s (2H, aromat.); 9.78 s (1H, OH, austauschbar).

m-Kresol

1-[(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (21)

Die Darstellung erfolgt analog 18 mit 5.4 g m-Kresol, 4.25 g 35proz. wässriger Formaldehydlösung und 4.25 g Piperidin (jeweils 0.05 Mol).

Verwendung finden die Fraktionen 10-20. Darstellung des Hydrochlorids wie bei 20.

Schmp.: 180° (Äthanol/Äther) Lit.⁸⁾ 183° Lit.¹⁰⁾ 166-168°

Ausb.: 4.9 g (40% d.Th.)

C₁₃H₁₉NO·HCl (241.8) Ber.: C 64.58 H 8.34 N 5.79

Gef.: C 64.42 H 8.35 N 5.55

MS: Molekülion 205

IR(KBr): 3420 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.53 ppm m (6H, -CH₂-); 2.27 s (3H, -CH₃); 2.48 m (4H, N-CH₂-); 3.63 s (2H, Ar-CH₂-); 6.45-6.97 m (3H, aromat.); 10.61 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (22)

Verwendung zur Darstellung des Hydrochlorids wie bei 20 findet nur die Fraktion 9. Freisetzung der Base mit Ammoniak und Extraktion mit Chloroform.

Ausb.: 5 mg

MS: Molekülion 205

1-[(4-Hydroxy-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (23)

Darstellung eines Perchlorats analog 6 aus den Fraktionen 70-110.

Schmp.: 171° (Äthanol/Äther) Ausb.: 0.8 g (5.3% d.Th.)

C₁₃H₁₉NO·HClO₄ (305.8) Ber.: C 51.06 H 6.59 N 4.58

Gef.: C 50.85 H 6.52 N 4.36

MS: Molekülion 205

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.55 ppm m (6H, -CH₂-); 2.32 s (3H, -CH₃); 2.52 m (4H, -CH₂-N); 3.41 s (2H, Ar-CH₂-); 6.3-7.15 m (3H, aromat.); 8.08 s (1H, OH, austauschbar).

5-Methyl-2,4-bis-(α -piperidino-methyl)-phenol (24)

Darstellung eines Perchlorats analog 6 aus den Fraktionen 35-55.

Schmp.: 211° (Äthanol/Äther) Ausb.: 1.9 g (7.6% d.Th.)

C₁₉H₃₀N₂O·2HClO₄ (503.4) Ber.: C 45.33 H 6.41 N 5.57

C 45.45 H 6.40 N 5.45

MS: Molekülion 302

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.48 ppm m (12H, -CH₂-); 2.35 s (3H, -CH₃); 2.40 m (8H, -CH₂-N); 3.28 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 3.60 s (2H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 6.6 und 6.72 s (2H, arom.); 10.59 s (1H, OH, austauschbar).

5-Methyl-2,4,6-tris-(α -piperidino-methyl)-phenol (25)

In 50 ml 99proz. Äthanol wurden 5.4 g (0.05 Mol) m-Kresol, 17 g Piperidin (0.2 Mol) und 17 g (0.2 Mol) 35proz. wässrige Formaldehydlösung eine Woche unter Lichtausschluß stehen gelassen. Dann wurde mit Perchlorsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Äther angefällt. Perchlorat:

Schmp.: 239^o (Methanol/Äther) Ausb.: 12.6 g (42% d.Th.)

C₂₅H₄₁N₃O $\cdot$ 3HClO₄ (701.0) Ber.: C 42.83 H 6.32 N 5.99

Gef.: C 42.66 H 6.34 N 5.89

MS: Molekülion 400

IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.48 ppm m (18H, -CH₂-); 2.25 s (3H, -CH₃); 2.43 m (12H, -CH₂-N); 3.32 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 3.58 und 3.66 jeweils s (4H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 6.95 s (1H, arom.); 9.85 s (1H, OH, austauschbar).

2,3-Dimethylphenol

1-[(2-Hydroxy-3,4-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (26)

Über Nacht werden 12.2 g 2,3-Dimethylphenol, 8.55 g 35proz. wässrige Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol), in 50 ml 99proz. Äthanol gelöst, stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels fällt beim Ansäuern mit konz. Salzsäure das Hydrochlorid aus.

Schmp.: 219-220^o Ausb.: 12.1 g (47.3% d.Th.)

C₁₄H₂₁NO $\cdot$ HCl (255,8) Ber.: N 5.48

Gef.: N 5.41

Die Base wie bei 6 beschrieben freigesetzt. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol.

Gibt man zum Ansatz einen Impfkristall, fällt die Base sofort kristallin an.

Schmp.: 30-31° Lit.⁴⁾ ölig ¹⁰⁾ Sdp_{0.5}: 128-130°

C₁₄H₂₁NO (219.3) Ber.: C 76.66 H 9.65 N 6.39

Gef.: C 76.74 H 9.68 N 6.36

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH) breit

NMR(CDCl₃): δ 1.55 ppm m (6H, -CH₂-); 2.18 s (3H, -CH₃); 2.22 s (3H, -CH₃); 2.55 m (4H, -CH₂-N); 3.6 s (2H, Ar-CH₂-); 6.6 (H-5) und 6.7 (H-6) je d (AB-Spektrum, J_O = 8 Hz, 2H, aromat.); 10.6 s (1H, OH, austauschbar).

5,6-Dimethyl-2,4-bis-(α-piperidino-methyl)-phenol (28)

Die Darstellung erfolgte mit 3.05 g (0.025 Mol) 2,3-Dimethylphenol, 8.55 g 35proz. wässriger Formaldehydlösung (0.1 Mol) und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin analog 25.

Schmp.: 209° (Äthanol) Ausb.: 4.1 g (31.7% d.Th.)

C₂₀H₃₂N₂O·2HClO₄ (517.4) Ber.: C 46.43 H 6.23 N 5.41

Gef.: C 46.44 H 6.13 N 5.30

MS: Molekülion 316

IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH) breit

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (12H, -CH₂-); 2.15 und 2.22 s (6H, -CH₃); 2.4 m (8H, -CH₂-N); 3.32 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 3.6 s (2H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 6.8 s (1H, aromat.); 11,28 s (1H, OH, austauschbar).

2,3,5-Trimethylphenol

1-[(2-Hydroxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (29)

Die Darstellung erfolgte mit 13.6 g 2,3,5-Trimethylphenol, 8.55 g

Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol) analog 25.

Die Base 29 wird analog 6 freigesetzt.

Schmp.: 38° (75proz. Äthanol) Ausb.: 17.2 g (51.5% d.Th.)

$C_{15}H_{23}NO$ (233.3) Ber.: 77.20 H 9.94 N 6.00

Gef.: 77.42 H 9.90 N 6.09

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.5 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.12 drei sich überlagernde s (9H, $-CH_3$); 2.48 m (4H, $-CH_2-N$); 3.6 s (2H, $Ar-CH_2-$); 6.42 s (1H, arom.); 11.54 s (1H, OH, austauschbar).

3,5-Dimethylphenol

1-[(2-Hydroxy-4,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (31)

Die Darstellung erfolgt mit 6.1 g 3,5-Dimethylphenol, 4.25 g Formaldehydlösung und 4.25 g Piperidin (jeweils 0.05 Mol) in 99proz. Äthanol. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt.

Schmp.: 96° (99proz. Äthanol) Lit. 4) 98.5° 5) 99°

Ausb.: 3.8 g (35% d.Th.)

$C_{14}H_{21}NO$ (219.3) Ber.: C 76.66 H 9.65 N 6.39

Gef.: C 76.35 H 9.72 N 6.33

DC: R_f = 0.85 (FM II; MG)

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.55 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.2 und 2.23 s (6H, $-CH_3$); 2.5 m (4H, $-CH_2-N$); 3.66 s (2H, $Ar-CH_2-$); 6.05 s (1H, OH, austauschbar); 6.49 angesp.s (2H, arom.).

3,5-Dimethyl-2,6-bis-(α -piperidino-methyl)-phenol (32)

Nach Absaugen von 18 weitere Aufarbeitung entsprechend Darstellung 18. Zur Isolierung von 32 werden die Fraktionen 30-50 zur Darstel-

lung eines Perchlorats analog 6 verwendet.

Schmp.: 208° (Äthanol/Äther) Ausb.: 1.2 g (4.7% d.Th.)

$C_{20}H_{32}N_2O \cdot 2HClO_4$ (517.4) Ber.: C 46.43 H 6.23 N 5.41

Gef.: C 46.56 H 6.56 N 5.20

DC: Rf = 0.15 (FM II; MG)

MS: Molekülion 316

IR(KBr): 3410 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.55 ppm m (12H, $-CH_2-$); 2.13 s (6H, $-CH_3$); 2.45 m (8H, $-CH_2-N$); 3.56 s (4H, Ar- $-CH_2-$); 6.55 s (1H, aromat.); 11.47 s (1H, OH, austauschbar).

3,5-Dimethyl-2,4-bis-(α -piperidino-methyl)-phenol (33)

Es wird ein Perchlorat aus den Fraktionen 100 - 120 dargestellt.

Schmp.: 210° (Äthanol/Äther) Ausb.: 0.7 g (2.7% d.Th.)

$C_{20}H_{32}N_2O \cdot 2HClO_4$ (517.4) Ber.: C 46.43 H 6.23 N 5.42

Gef.: C 46.65 H 6.55 N 5.11

DC: Rf = 0.1 (FM II; MG)

MS: Molekülion 316

IR(KBr): 3390 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.5 ppm m (12H, $-CH_2-$); 2.21 und 2.26 s (6H, $-CH_3$); 2.42 m (8H, N- $-CH_2-$); 3.34 s (2H, Ar- $-CH_2$, para zu OH); 3.71 s (2H, Ar- $-CH_2$, ortho zu OH); 6.51 s (1H, aromat.); 10.67 s (1H, OH, austauschbar).

3,5-Dimethyl-2,4,6-tris-(α -piperidino-methyl)-phenol (34)

Die trisubstituierte Verbindung konnte auch bei hohem Überschuß an Aldehyd und Amin gegenüber Phenol nicht völlig rein isoliert werden. Der Peak im Massenspektrum von 413 beweist aber die Anwesenheit der Verbindung 34.

DC: Rf = 0.03 (FM II; MG)

NMR des Hydrochlorids der annähernd reinen Verbindungen (DMSO-d6):

δ 1.69 m (18H, $-CH_2-$); 2.38 m (6H, $-CH_3$); 3.2 (12H, $-CH_2-N$);

4.36 sich überlagernde s (6H, Ar- $-CH_2-$); um 11 breites Signal (4H, OH und NH austauschbar).

2,5-Dimethylphenol1-[(4-Hydroxy-3,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (36)

Die Darstellung erfolgt nach⁴⁾ mit 12.2 g 2,5-Dimethylphenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol).

Schmp.: 131⁰ (75proz. Äthanol) Lit.⁴⁾ 131.5-132 Lit.⁵⁾ 130-131⁰

Ausb. 9.4 g (42.8% d.Th.)

C₁₄H₂₁NO (219.3) Ber.: C 76.66 H 9.65 N 6.39

Gef.: C 76.96 H 9.58 N 6.46

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): s. Abb. 2

1-[(2-Hydroxy-3,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (35)

Nach Absaugen der Verbindung 36 wird die verbleibende Lösung analog 18 aufgearbeitet.

Die ersten 50 Fraktionen ergeben das Perchlorat.

Schmp.: 209⁰ (Äthanol/Äther) Ausb.: 1.9 g (5.9% d.Th.)

C₁₄H₂₁NO·HClO₄ (319.8) Ber.: C 52.58 H 6.94 N 4.38

Gef.: C 52.47 H 6.92 N 4.27

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3360 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃) der Base: s. Abb. 3

3,6-Dimethyl-2,4-bis-(α-piperidino-methyl)-phenol (37)

Die Darstellung erfolgt mit 3.05 g (0.025 Mol) 2,5-Dimethylphenol,

10.5 g (0.1 Mol) Formaldehydlösung und 10.5 g (0.1 Mol) Piperidin wie bei 25. Perchlorat:

Schmp.: 242° unter Zersetzung (Methanol/Äther)

Ausb.: 8.9 g (69% d.Th.)

$C_{20}H_{32}N_2O \cdot 2HClO_4$ (517.4) Ber.: C 46.43 H 6.23 N 5.41

Gef.: C 46.35 H 6.38 N 5.35

MS: Molekülion 316

IR(KBr): 3380 cm^{-1} (OH)

NMR der Base ($CDCl_3$): s. Abb. 4

N-[(4-Hydroxy-3,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-dimethylamin (48)

3,6-Dimethyl-2,4-bis-(α -dimethylamino-methyl)-phenol (49)

Die Darstellung erfolgt nach 6 mit 12.2 g Dimethylphenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 11.25 g 40proz. wäbriger Dimethylaminlösung (jeweils 0.1 Mol).

Beim ausgefallenen Perchlorat handelt es sich um das Salz der di-substituierten Verbindung 49.

Die Mutterlauge wird im Vakuum eingeengt, dann mit Wasser und NH_3 bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdestillation des Chloroforms wird der Rückstand mit Petroläther gewaschen, dann aus Ligroin umkristallisiert. Es handelt sich hier um

Verbindung 48:

Schmp.: 99° Ausb.: 7.2 g (40% d.Th.)

$C_{11}H_{17}NO$ (179.2) Ber.: C 73.70 H 9.56 N 7.81

Gef.: C 73.58 H 9.32 N 7.79

MS: Molekülion 179

IR(KBr): 3410 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 2.08 ppm s (6H, -CH₃); 2.24 s (6H, N-CH₃); 3.3 s (2H, Ar-CH₂-), 6.23 und 6.9 jeweils s (2H, arom.); 7.47 s (1H, OH, austauschbar).

Verbindung 49:

Schmp.: 208 - 210° Ausb.: 2.6 g (6% d.Th.)

C₁₄H₂₄N₂O·2HClO₄ (437,3) Ber.: C 38.45 H 5.99 N 6.40

Gef.: C 38.55 H 5.98 N 6.49

MS: Molekülion 236

IR(KBr): 3410 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 2.2 ppm s (12H, N-CH₃); 2.3 s (6H, -CH₃); 3.28 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 3.7 s (2H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 6.87 s (1H, arom.); 11.37 s (1H, OH, austauschbar).

2-Isopropyl-5-methyl-phenol (= Thymol)

1-[(4-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (39)

Die Darstellung erfolgt nach⁴⁾ mit 15.0 g Thymol, 8.55 g Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol).

Schmp.: 145° (99proz. Äthanol) Lit.⁵⁾ 152-153 Lit.⁴⁾ 149.5°

Ausb.: 13.4 g (54% d.Th.)

C₁₆H₂₅NO (247.4) Ber.: C 77.68 H 10.19 N 5.66

Gef.: C 77.48 H 10.04 N 5.87

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.17 ppm d (6H, -CH₃); 1.45 m (6H, -CH₂-); 2.2 s (3H, -CH₃); 2.25 (4H, N-CH₂-); 3.25 s (2H, Ar-CH₂-); 3.25 h*) (1H, -CH(CH₃)₂); 6.58 und 6.90 s (2H, arom.); 8.9 s (1H, OH, austauschbar).

*) heptuplett

1-[(2-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (38)

Nach Absaugen von 39 wird die verbleibende Lösung analog 18 aufgearbeitet.

Die ersten 40 Fraktionen ergeben das Perchlorat.

Schmp.: 183° (Äthanol/Äther) Ausb.: 6.8 g (19.5% d.Th.)

Freisetzung der Base analog 6 durch Extraktion mit Chloroform.

Schmp.: 36° (50proz. Äthanol)

C₁₆H₂₅NO (247.4) Ber.: C 77.68 H 10.19 N 5.66

Gef.: C 77.53 H 10.24 N 5.78

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.21 ppm d (6H, -CH₃); 1.55 m (6H, -CH₂-); 2.2 s (3H, -CH₃); 2.5 m (4H, N-CH₂-); 3.3 h (1H, -CH(CH₃)₂); 3.68 s (2H, Ar-CH₂-); 6.58 (H-5) und 6.97 (H-4) je d (AB-Spektrum, J_O = 7.5 Hz, 2H, arom.); 11.55 s (1H, OH, austauschbar).

6-Isopropyl-3-methyl-2,4-bis-(α-piperidino-methyl)-phenol (40)

Die Darstellung erfolgt mit 3.75 g (0.025 Mol) Thymol, 8.55 g (0.1 Mol) Formaldehydlösung und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin analog 25.

Schmp.: 228° (Äthanol) Ausb.: 6.1 g (45% d.Th.)

C₂₂H₃₆N₂O·2HClO₄ (545.4) Ber.: C 48.45 H 7.02 N 5.14

Gef.: C 48.25 H 6.84 N 5.12

MS: Molekülion 344

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.24 ppm d (6H, -CH₃); 1.55 m (12, -CH₂-); 2.21 s (3H, -CH₃); 2.4 m (8H, N-CH₂-); 3.4 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 3.4 h (1H, -CH(CH₃)₂); 3.71 s (2H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 6.92 s (1H, arom.); 12.00 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(4-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidin (51)

Die Darstellung erfolgt analog 39 mit 15.0 g Thymol, 8.55 g Formaldehydlösung und 7.1 g Pyrrolidin (jeweils 0.1 Mol) in 99proz. Äthanol. Nach 2 Tagen Absaugen der Kristalle.

Schmp.: 177° (99proz. Äthanol). Ausb.: 6.0 g (25% d.Th.)

C₁₅H₂₃NO (233.3) Ber.: C 77.20 H 9.94 N 6.00

Gef.: C 77.19 H 9.99 N 5.99

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.2 ppm d (6H, -CH₃); 1.85 m (4H, -CH₂-); 2.12 s (3H, -CH₃); 2.6 m (4H, N-CH₂-); 3.23 h (1H, -CH(CH₃)₂); 3.67 s (2H, Ar-CH₂-); 6.05 und 7.03 s (2H, arom.); 7.9 s (1H, OH, austauschbar).

2-Methyl-5-isopropyl-phenol (= Carvacrol)1-[(4-Hydroxy-6-isopropyl-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (42)

Die Darstellung erfolgt nach⁴⁾ mit 15 g Carvacrol, 8.55 g Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol).

Schmp.: 184° (99proz. Äthanol) Lit.⁵⁾ 184-185 Lit.⁴⁾ 183°

Ausb.: 12.1 g (49% d.Th.)

C₁₆H₂₅NO (247.4) Ber.: C 77.68 H 10.19 N 5.66

Gef.: C 77.86 H 10.16 N 5.50

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(DMSO-d₆): δ 1.15 ppm d (6H, -CH₃); 1.4 m (6H, -CH₂-); 2.05 s (3H, -CH₃); 2.28 m (4H, -CH₂-); 3.25 s (2H, Ar-CH₂-); 3.25 h (1H, -CH(CH₃)₂); 6.68 und 6.81 s (2H, arom.); 8.82 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-6-isopropyl-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (41)

Nach Absaugen von 42 wird analog 18 aufgearbeitet. Die ersten 50 Fraktionen ergeben das Perchlorat.

Schmp.: 214^o (Äthanol/Äther) Ausb.: 1.2 g (3.5% d.Th.)

C₁₆H₂₅NO·HClO₄ (347.9) Ber.: C 55.24 H 7.53 N 4.03

Gef.: C 55.48 H 7.81 N 4.10

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3320 cm⁻¹ (OH)

NMR(DMSO-d₆): δ 1.19 ppm d (6H, -CH₃); 1.7 m (6H, -CH₂-); 2.23 s (3H, -CH₃); 3.22 m (4H, N-CH₂-); 3.22 h (1H, -CH(CH₃)₂); 4.32 s (2H, Ar-CH₂-); 6.87 (H-5) und 7.18 (H-4) je d (AB-Spektrum, J_O = 8 Hz, 2H, aromat.); 8.5 s (1H, OH, austauschbar).

3-Isopropyl-6-methyl-2,4-bis-(α-piperidino-methyl)-phenol (43)

Die Darstellung erfolgt mit 3.75 g (0.025 Mol) Carvacrol, 8.55 g Formaldehydlösung (0.1 Mol) und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin analog 25.

Schmp.: 227^o (Äthanol, Äther) Ausb.: 4.8 g (35% d.Th.)

C₂₂H₃₆N₂O·2 HClO₄ (545.4) Ber.: C 48.45 H 7.02 N 5.14

Gef.: C 48.68 H 7.31 N 5.15

MS: Molekülion 344

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR des Perchlorats (DMSO-d₆): δ 1.18 ppm d (6H, -CH₃); 1.7 m (12H, -CH₂-); 2.38 s (3H, -CH₃); 3.2 m (9H; 8H, N-CH₂- und 1H, -CH(CH₃)₂); 4.22 s (2H, Ar-CH₂-, para zu OH); 4.35 s (2H, Ar-CH₂-, ortho zu OH); 7.4 s (1H, aromat.) 8.8 breites Signal (1H, OH, austauschbar und 2H, NH, austauschbar).

2,5-Dichlorphenol1-[(3,6-Dichlor-4-hydroxy-phenyl)-methyl]-piperidin (45)

Die Darstellung erfolgt mit 8.1 g (0.05 Mol) 2,5-Dichlorphenol, 4.25 g (0.05 Mol) Formaldehydlösung und 4.25 g (0.05 Mol) Piperidin. Nach 2 Tagen werden die gebildeten Kristalle abgesaugt. Zur Reinigung von der disubstituierten Verbindung werden die Kristalle

mit Chloroform gewaschen. Der Rückstand wird aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 155⁰ Ausb.: 4.3 g (33% d.Th.)

C₁₂H₁₅NOCl₂ (260.2) Ber.: C 55.40 H 5.81 N 5.38

Gef.: C 55.32 H 5.82 N 5.20

MS: Molekülion 259

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(DMSO-d₆): δ 1.45 ppm m (6H, -CH₂-); 2.4 m (4H, N-CH₂-); 3.4 s (2H, Ar-CH₂-); 7.02 s (1H, arom.); 7.39 s (1H, arom.); 8.68 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(3,6-Dichlor-2-hydroxy-phenyl)-methyl]-piperidin (44)

Nach Absaugen der Verbindung 45 wird analog 18 aufgearbeitet. Danach wird das Lösungsmittel der ersten 35 Fraktionen abgezogen und der Rückstand aus 70proz. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 75⁰ Ausb.: 1.8 g (14% d.Th.)

C₁₂H₁₅NOCl₂ (260.2) Ber.: C 55.40 H 5.81 N 5.38

Gef.: C 55.32 H 5.79 N 5.18

MS: Molekülion 259

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.6 ppm m (6H, -CH₂-); 2.6 m (4H, N-CH₂-); 3.9 s (2H, Ar-CH₂-); 6.74 (H-5) und 7.15 (H-4) je d (AB-Spektrum, J_O = 7.5 Hz, 2H, arom.); 12.38 s (1H, OH, austauschbar).

3,6-Dichlor-2,4-bis-(α-piperidino-methyl)-phenol (46)

In 50 ml 99proz. Äthanol werden 4.05 g (0.025 Mol) 2,5-Dichlorphenol gelöst und dazu 8.55 g (0.1 Mol) Formaldehydlösung und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin gegeben. Nach 3 Tagen werden die gebildeten Kristalle abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 128⁰ Ausb.: 4.1 g (44% d.Th.)

$C_{18}H_{26}N_2OCl_2$ (357.3) Ber.: C 60.48 H 7.34 N 7.84

Gef.: C 60.54 H 7.35 N 7.72

MS: Molekülion 356

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): δ 1.56 ppm m (12H, $-\underline{CH}_2-$); 2.5 m (8H, $N-\underline{CH}_2-$); 3.45 s (2H, $Ar-\underline{CH}_2-$, para zu OH); 3.95 s (2H, $Ar-\underline{CH}_2-$, ortho zu OH); 7.39 s (1H, aromat.); 13.0 s (1H, OH, austauschbar).

C) Mannichreaktionen in p-Stellung zwischen Methylgruppen

1-[(4-Hydroxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (53)

Die Darstellung erfolgt analog 25 mit 7.5 g 2,3,5,6-Tetramethylphenol, 4.25 g Formaldehydlösung und 4.25 g Piperidin (jeweils 0.05 Mol).

Perchlorat: Schmp. 230° unter Zersetzung (Äthanol/Äther).

Ausb.: 7.8 g (22.5% d.Th.)

Die Base wird wie bei 6 freigesetzt.

Base: Schmp. 116° (75proz. Äthanol).

$C_{16}H_{25}NO$ (247.4) Ber.: C 77.68 H 10.19 N 5.66

Gef.: C 77.59 H 10.15 N 5.57

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

NMR($CDCl_3$): s. Abb. 5

2. BETTI-REAKTIONEN MIT AMMONIAK7-[α -(Benzylidenamino)benzyl]-8-chinolinol (4)

Die Darstellung erfolgte nach Pirrone²²⁾.

Schmp.: 154° (99proz. Äthanol) Lit.²²⁾ 156-157°

Ausb.: 15 g (62% d.Th.)

C₂₃H₁₈N₂O (338.4) Ber.: C 81.63 H 5.36 N 8.28

Gef.: C 81.39 H 5.36 N 8.13

MS: Molekülion 338

IR(KBr): 3318 (OH) und 1636 cm⁻¹ (C=N)

NMR(CDCl₃): δ 6.28 ppm s (1H, >CH-N); 7.05-8.0 m (14H, arom.);
8.48 s (1H, -CH=N); 8.66 dd (1H, arom., H-2, J_O = 4 Hz, J_m = 2 Hz);
8.59 s (1H, OH, austauschbar).

7-[α -(Benzylidenamino)benzyl]-8-(diphenylboryloxy)chinolin (57)

338 mg (1 mmol) 4 wird in 20 ml 99proz. Äthanol unter leichtem Erwärmen gelöst. Dazu werden unter Rühren 170 mg TPDBO (0.5 mmol) in 20 ml Äthanol gegeben. Unter Rückflußkühlung erwärmt man 2 Stunden auf 50°. Im Kühlschrank bildet sich ein intensiv gelber Niederschlag, der aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wird.

Schmp.: 152° Ausb.: 350 mg (67.5% d.Th.)

C₃₅H₂₇BN₂O (502.4) Ber.: C 83.68 H 5.42 N 5.58

Gef.: C 83.31 H 5.36 N 5.44

MS: Molekülion 502

IR(KBr): 1635 cm⁻¹ (C=N)

NMR(DMSO-d₆): δ 6.38 ppm s (1H, >CH-N); 6.94-8.08 m (24H, arom.);
8.39 dd (1H, arom., H-2, J_O = 4.5 Hz, J_m = 1 Hz); 8.66 s (1H, -CH=N).

7-(α -Benzamidobenzyl)-8-chinolin (59) (R = C₆H₅)a) Darstellung nach Pirrone²²⁾Schmp.: 196° (99proz. Äthanol) Lit.²²⁾ 196-197°

Ausb.: 1.4 g (67% d.Th.)

C₂₃H₁₈N₂O₂ (354.4) Ber.: C 77.95 H 5.12 N 7.91

Gef.: C 77.90 H 5.16 N 7.93

MS: Molekülion 354

IR(KBr): 3340 (OH) und 1625 cm⁻¹ (CONH)

NMR(DMSO-d₆): 7.05 ppm d (1H, CH-N); 7.12-8.05 m (14H, 13 arom. + 1 OH); 8.25 dd (1H, arom., H-4, J_O = 7 Hz, J_m = 1.5 Hz); 8.8 dd (1H, arom., H-2, J_O = 4 Hz, J_m = 1.5 Hz); 9.17 d (1H, NH, schlecht austauschbar).

b) Direkte Darstellung von 59

1.45 g 8-Hydroxychinolin und 1.1 g Benzamid werden in ca. 10 ml Benzaldehyd 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit etwa 20 ml 99proz. Äthanol versetzt. Nach 1 Tag werden die gebildeten Kristalle abgesaugt.

Schmp.: 196° Ausb.: 1.95 g (51% d.Th.)

IR-deckungsgleich mit der Verbindung, die durch Benzoylierung von 4 dargestellt wurde.

7-(α -Benzamidobenzyl)-8-benzoyloxychinolin (61) (R = C₆H₅)

a) 200 mg 59 in 10 ml Pyridin werden allmählich mit 1 ml Benzoylchlorid versetzt. Man läßt über Nacht stehen, gibt dann Wasser hinzu wobei sich ein Öl abscheidet. Nach Dekantieren der wäßrigen Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, anschließend das Öl in ca. 0.5-1 ml 99proz. Äthanol gelöst. Nach Zusatz von Äther bildet sich ein weißer Niederschlag.

Schmp.: 192° (75proz. Äthanol) Ausb.: 110 mg (42% d.Th.)

C₃₀H₂₂N₂O₃ (458.5) Ber.: C 78.58 H 4.84 N 6.11

Gef.: C 78.45 H 4.99 N 6.26

MS: Molekülion 458

IR(KBr): 1750 (CO-Ester), 1630 cm^{-1} (CONH)

NMR(DMSO- d_6): δ 6.9 ppm d (1H, CH-N); 7.2-8.45 m (19H, arom.); 8.8 dd (1H, arom., H-2, $J_{\text{O}} = 6$ Hz, $J_{\text{m}} = 2$ Hz); 9.3 d (1H, NH, schlecht austauschbar).

b) direkte Darstellung von 61

1.0 g 4 wird in 50 ml 2N-KOH suspendiert und 5 ml Benzoylchlorid in mehreren Portionen unter Umschütteln zugesetzt. Ist das Benzoylchlorid nach längerem Schütteln hydrolysiert, saugt man den Bodenkörper ab und kristallisiert aus 75proz. Äthanol um.

Schmp.: 192° Ausb.: 410 mg (30% d.Th.)

IR-deckungsgleich mit der Verbindung, die durch Benzoylierung von 59 dargestellt wurde.

7-(α -Acetamidobenzyl)-8-chinolinol 59 (R = CH_3)

a) Darstellung nach Pirrone²²⁾

Schmp.: 206° (Methanol) Lit.²²⁾ 208-209° Ausb.: 1.2 g (69% d.Th.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (292.3) Ber.: C 73.95 H 5.52 N 9.58

Gef.: C 74.21 H 5.63 N 9.58

MS: Molekülion 292

IR(KBr): 3295 (OH) und 1635 cm^{-1} (CONH)

NMR(DMSO- d_6): δ 2 ppm s (3H, $-\text{CH}_3$); 6.8 d (1H, CH-N); 7.2-7.7 m (10H, arom. + 1 OH); 8.3 dd (1H, arom., H-4, $J_{\text{O}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{m}} = 1.5$ Hz); 8.95 dd (1H, arom., H-2, $J_{\text{O}} = 7$ Hz, $J_{\text{m}} = 1.5$ Hz).

b) Direkte Darstellung von 59

Ausführung analog der Amidoalkylierung mit Benzamid.

Schmp.: 206° Ausb.: 1.3 g (44.5% d.Th.)

IR-deckungsgleich mit dem Acetylierungsprodukt von 4.

2-Methyl-1,3-diphenyl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin (58)
Darstellung nach Betti⁶²⁾

Schmp.: 137° (99proz. Äthanol) Lit.⁶²⁾ 137°
C₂₅H₂₁NO (351.4) Ber.: C 85.44 H 6.02 N 3.99
Gef.: C 85.33 H 6.03 N 4.01

MS: Molekülion 351

NMR(CDCl₃): δ 2.32 ppm s (3H, -CH₃); 5.37 s (1H, (Ar)₂CH-N); 5.77 s (1H, O-CH(Ar)-N); 7.10-7.86 m (16H, arom.).

1-[α-(Benzylidenamino)benzyl]-2-naphthol (56) und
1,3-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-naphth-[1,2-e][1,3]oxazin (55)

Die Darstellung erfolgte nach Betti³⁰⁾.

Schmp.: 150° (99proz. Äthanol) Lit.³⁰⁾ 150°
Ausb.: 5.8 g (86% d.Th.)
C₂₄H₁₉NO (337.4) Ber.: C 85.43 H 5.68 N 4.15
Gef.: C 85.28 H 5.54 N 4.19

MS: Molekülion 337

IR(KBr): 1618 cm⁻¹ (C=N)

NMR(220 MHz, CDCl₃): Mischspektrum aus 3 Spezies, δ 5.50-5.89 ppm (4s für die 2 aliph. H der Stereoisomeren von 55); 6.38 s (1 aliph. H von 56 >CH-N); 7.1-7.9 m (16 arom. H für 56 und d. Stereoisomeren von 55); 8.51 s (1 aliph. H von 56, -CH=N); austauschbare H stark verbreitert um ca. 2.5; Anteil von 55 am Gemisch ~26 Mol-%.

2-Acetyl-1,3-diphenyl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin (62)
Die Darstellung erfolgte nach Betti³⁰⁾.

Schmp.: 186° (Methanol) Lit.³⁰⁾ 188° Ausb.: 800 mg (71% d.Th.)
C₂₆H₂₁NO₂ (379.4) Ber.: C 82.29 H 5.58 N 3.69
Gef.: C 81.99 H 5.53 N 3.75

62) M. Betti, Gazz.Chim.Ital. 31, II, 170 (1901);

MS: Molekülion 379

IR(KBr): 1635 cm^{-1} (CON:)

NMR(CDCl_3): δ 2.5 ppm s (3H, $-\text{CH}_3$); 6.68-7.92 (18H, 16 arom. H + 2 aliph. H).

2-Acetoxy-1-[α -(benzylidenamino)benzyl]naphthalin (63) und 1-(α -Acetamidobenzyl)-2-naphthol (65)

1.0 g 55/56 in 20 ml Pyridin wird allmählich mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht gießt man in Wasser, saugt nach einiger Zeit den festen Bodenkörper ab und wäscht mit viel Wasser. Ausb. 880 mg.

Das Produkt enthält nach dem NMR-Spektrum die beiden Verbindungen 63 und 65 im Verhältnis 2:1. Wird dieses Gemisch zweimal aus Methanol umkristallisiert, so erhält man 65 rein.

Schmp.: 238-242 $^{\circ}$ Lit.³¹⁾ 236-237 $^{\circ}$ Ausb.: 600 mg (70% d.Th.)

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (291.3) Ber.: C 78.33 H 5.88 N 4.81

Gef.: C 78.44 H 6.04 N 4.80

MS: Molekülion 291

IR(KBr): 3400 (OH) und 1640 cm^{-1} (CONH)

NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 2 ppm s (3H, $-\text{CH}_3$); 7.05-8.0m (12H, 11 arom. + $\text{CH}-\text{NH}$); 8.4 d (1H, NH, austauschbar); 9.88 s (1H, OH austauschbar).

Aus dem ursprünglichen Gemisch, das sich beim Eintragen des Acetylierungsansatzes in Wasser bildet, konnte ein vergleichsweise größeres Klümpchen (60 mg) ausgelesen werden; vorsichtig aus Methanol umkristallisiert, lieferte es fast reines 63 (ca. 40 mg).

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (379.4)

MS: Molekülion 379

IR(KBr): 1640 (C=N) und 1755 cm^{-1} (CO-Ester)

NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.35 ppm s (3H, $-\text{CH}_3$); 6.45 s (1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7.15-8.48 m (16H, arom.); 8.52 s (1H, $-\text{CH}=\text{N}$).

1-(α -Acetamidobenzyl)-2-acetoxynaphthalin (66)

300 mg 65 in 5 ml Pyridin werden mit 1 ml Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen. Dann wird in Wasser gegeben, abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 158° Lit.³¹⁾ 162° Ausb.: 180 mg (57.5% d.Th.)

$C_{21}H_{19}NO_3$ (333.3) Ber.: C 75.65 H 5.74 N 4.20

Gef.: C 75.64 H 5.77 N 4.16

MS: Molekülion 333

IR(KBr): 1755 (CO-Ester), 1640 cm^{-1} (CONH)

NMR(DMSO- d_6): δ 1.93 ppm s (3H, $-CH_3$); 2.15 s (3H, $-CH_3$); 7.0-8.06 (12H, 11 arom. + $>CH-$); 8.55 d (1H, NH, schwer austauschbar).

Direkte Darstellung von 65

Die Darstellung erfolgte nach Betti und Toricelli³¹⁾.

Schmp.: 238-240° (99proz. Äthanol) Lit.³¹⁾ 236-237°

Ausb.: 1.4 g (48% d.Th.)

IR-deckungsgleich mit dem Acetylierungsprodukt von 55/56

3. KONFORMATIVE EINFLÜSSE BEI DER DEHYDRIERUNG VON PHENOLMANNICH-BASEN

a) Modellsubstanzen

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-pyrrolidin (67)

10.8 g (0.1 Mol) p-Kresol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 7.2 g (0.1 Mol) Pyrrolidin werden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und eine Woche stehen gelassen. Es scheidet sich ein Öl ab, das abgetrennt, in 99proz. Äthanol aufgenommen und mit Perchlorsäure angesäuert wird. Nach Zugabe von etwas Äther fällt das Perchlorat aus. Umkristallisation aus Äthanol/Äther.

Schmp.: 205° (unter Zersetzung) Ausb.: 21.0 g (57% d.Th.)

Freisetzung der Base analog 6.

Gibt man direkt zum Ansatz einen Impfkristall, so erhält man die Base kristallin. Nach Absaugen Umkristallisation aus 75proz. Äthanol.

Schmp.: 73° Ausb.: 15.4 g (57.5% d.Th.)

C₁₈H₂₁NO (267.4) Ber.: C 80.86 H 7.92 N 5.24

Gef.: C 80.76 H 7.85 N 5.19

MS: Molekulation 267

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH) breit

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.18 s (3H, -CH₃); 2.55 m (4H, N-CH₂-); 4.31 s (1H, >CH-N); 6.61-7.6 m (8H, arom.); 9.6-11.6 s (1H, OH, sehr breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (68)

Es wurden 10.8 g (0.1 Mol) p-Kresol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin in 50 ml 99proz. Äthanol gelöst und mehrere Tage stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Äthanol wird mit konz. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. In der

Ätherphase bildet sich allmählich das weiße, kristalline Salz, das abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wird.

Schmp.: 218-220° Ausb.: 12 g (38% d.Th.)

$C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$ (317.7) Ber.: C 71.82 H 7.55 N 4.41

Gef.: C 71.93 H 7.77 N 4.39

Die Base wird, wie unter 6 beschrieben, freigesetzt.

Schmp.: 112° (Ligroin)

$C_{19}H_{23}NO$ (281.4) Ber.: C 81.10 H 8.24 N 4.98

Gef.: C 81.03 H 8.01 N 4.82

MS: Molekülion 281

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit

NMR($CDCl_3$): δ 1.53 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.15 s (3H, $-CH_3$); 2.43 m (4H, $N-CH_2-$); 4.38 s (1H, $>CH-N$); 6.62-7.5 m (8H, aromt.); 12 s (1H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-perhydroazepin (69)

Die Darstellung erfolgte nach 68 mit 10.8 g (0.1 Mol) p-Kresol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 9.9 g (0.1 Mol) Hexamethylenimin.

Schmp. des Hydrochlorids 181° (unter Zersetzung)

Freisetzung der Base wie oben.

Schmp.: 70° (Petroläther) Ausb.: 1.8 g (0.6% d.Th.)

$C_{20}H_{25}NO$ (295.4) Ber.: C 81.31 H 8.53 N 4.74

Gef.: C 81.00 H 8.33 N 4.56

MS: Molekülion 295

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit

NMR($CDCl_3$): δ 1.6 ppm m (8H, $-CH_2-$); 2.15 s (3H, $-CH_3$); 2.76 m (4H, $N-CH_2-$); 4.65 s (1H, $>CH-N$); 6.6-7.52 m (8H, aromt.) 11-12.2 s (1H, OH, sehr breit, austauschbar).

1-[(2Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-dimethylamin (70)

10.8 g (0.1 Mol) p-Kresol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 11.25 g (0.1 Mol) 40proz. wässrige Dimethylaminlösung werden zusammen in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und unter Lichtausschuß stehen gelassen. Nach drei Wochen werden die gebildeten Kristalle abgesaugt. Umkristallisation aus 75proz. Äthanol.

Schmp.: 78° Ausb.: 5.1 g (21% d.Th.)

C₁₆H₁₉NO (241.3) Ber.: C 79.63 H 7.96 N 5.86

Gef.: C 79.55 H 7.85 N 5.92

MS: Molekülion 241

IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 2.15 ppm s (3H, -CH₃); 2.28 s (6H, -N(CH₃)₂); 4.3 s (1H, >CH-N<); 6.67-7.58 m (8H, arom.); 11 s (1H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-butyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (71)

Die Darstellung erfolgt analog 70 mit 16.4 g (0.1 Mol) 2-Methyl-4-tert.-butyl-phenol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol.

Schmp.: 90° Ausb.: 8.7 g (25.9% d.Th.)

C₂₃H₃₁NO (337.5) Ber.: C 81.85 H 9.26 N 4.15

Gef.: C 81.65 H 9.05 N 4.10

MS: Molekülion 337

IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH) breit

NMR(CDCl₃): δ 1.36-1.78 ppm m (6H) und s (9H) (-CH₂- und -CH₃); 2.20 s (3H, -CH₃); 2.45 m (4H, N-CH₂-); 4.40 s (1H, >CH-N<); 6.55-7.5 m (7H, arom.); 13.9 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-3-tert.-butyl-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (72)

Die Darstellung erfolgt analog 70 mit 16.4 g (0.1 Mol) 2-tert.-Butyl-4-methyl-phenol, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol.

Schmp.: 119° Ausb.: 4.5 g (13.5% d.Th.)

$C_{23}H_{31}NO$ (337.5) Ber.: C 81.85 H 9.26 N 4.15

Gef.: C 81.81 H 9.25 N 4.18

MS: Molekülion 337

IR(KBr): 3410 cm^{-1} (OH) breit

NMR($CDCl_3$): δ 1.2 ppm s (9H, $-CH_3$); 1.59 m (6H, $-CH_2-$); 2.25 s (3H, $-CH_3$); 2.45 m (4H, $N-CH_2-$); 4.43 s (1H, $\text{CH}-N$); 6.7-7.45 m (7H, arom.); 13.35 s (1H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-naphthyl)-benzyl]-piperidin (73)

Die Darstellung erfolgte nach³⁵⁾.

Umkristallisiert aus Benzin/Ligroin-Mischung (1:1)

Schmp.: 198° Lit.³⁵⁾ 196° Ausb.: 23.0 g (72.5% d.Th.)

$C_{22}H_{23}NO$ (317.4) Ber.: C 83.24 H 7.30 N 4.41

Gef.: C 83.46 H 7.19 N 4.39

MS: Molekülion 317

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit

NMR($CDCl_3$): δ 1.55 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.44 m (4H, $N-CH_2-$); 5.05 s (1H, $\text{CH}-N$); 6.98-7.91 m (11H, arom.); 13.91 s (1H, OH, breit, austauschbar).

7-[α -Piperidino-methyl]-chinolin-8-ol (74)

In 50 ml 99proz. Äthanol werden 14.5 g (0.1 Mol) 8-Hydroxychinolin gelöst und dann 3 g (0.1 Mol) Paraformaldehyd und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin zugegeben. Bis zur vollständigen Lösung wird leicht erwärmt, dann läßt man ca. 1 Std. abkühlen und erhitzt nun 5 Std. unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Äthanol nimmt man in heißem Aceton auf. Beim Abkühlen bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wird.

Schmp.: 113° Lit.³⁶⁾ 117° Ausb.: 16.0 g (63% d.Th.)

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242.3) Ber.: C 74.35 H 7.49 N 11.56

Gef.: C 74.67 H 7.34 N 11.27

MS: Molekülion 242

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit

NMR(CDCl₃): δ 1.62 ppm m (6H, $-\text{CH}_2-$); 2.62 m (4H, N- CH_2); 3.9 s (2H, Ar- CH_2 -N); 7.2 - 7.5 m (3H, aromat.); 8.1 dd (1H, aromat., H-4, $J_{\text{O}} = 8\text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2\text{ Hz}$); 8.9 dd (1H, aromat., H-2, $J_{\text{O}} = 4\text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2\text{ Hz}$); 10.1 s (1H, OH, austauschbar).

Perchlorat:

Die Substanz wird in 99proz. Äthanol gelöst, mit Perchlorsäure versetzt und mit Äther angefällt. Umkristallisation aus Äthanol/Äther.

Schmp.: 144°

C₁₅H₁₆N₂O·2HClO₄ (443.2) Ber.: N 6.33

Gef.: N 6.54

Es handelt sich also um ein Di-perchlorat

7-[α -Piperidino-benzyl]-chinolin-8-ol (75)

Die Darstellung erfolgte analog zu 74 mit 14.5 g (0.1 Mol) 8-Hydroxychinolin, 10.6 g (0.1 Mol) Benzaldehyd und 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin.

Schmp.: $134-135^{\circ}$ Ausb.: 11.3 g (35.5% d.Th.)

C₂₁H₂₂N₂O (318.4) Ber.: C 79.21 H 6.96 N 8.80

Gef.: C 79.24 H 7.04 N 8.71

MS: Molekülion 318

IR(KBr): 3310 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.58 ppm m (6H, $-\text{CH}_2-$); 2.52 m (4H, N- CH_2-); 4.62 s (1H, $\text{CH}-\text{N}$); 7.0 - 7.6 m (8H, aromat.); 7.9 dd (1H, aromat., H-4, $J_{\text{O}} = 8\text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2\text{ Hz}$); 8.8 dd (1H, aromat., H-2, $J_{\text{O}} = 5\text{ Hz}$, $J_{\text{m}} = 2\text{ Hz}$); 11.5 - 12.3 s (1H, OH, breit, austauschbar)

Perchlorat:

Perchlorat gleich dargestellt wie unter (74).

Schmp.: 140°

$C_{21}H_{22}N_2O \cdot 2HClO_4$ (519.3) Ber.: N 5.41

Gef.: N 5.26

Auch hier handelt es sich um ein Di-perchlorat

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (76)

Die Darstellung erfolgt nach 25 mit 6.1 g 2,6-Dimethylphenol, 4.25 g Piperidin und 5.3 g Benzaldehyd (jeweils 0.05 Mol).

Schmp.: 186° (99proz. Äthanol/Äther) Ausb.: 12.1 g (61% d.Th.)

$C_{20}H_{25}NO \cdot HClO_4$ (395.9) Ber.: C 60.67 H 6.62 N 3.54

Gef.: C 61.00 H 6.59 N 3.63

MS: Molekülion 295

IR(KBr): 3460 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (6H, $-CH_2-$); 2.15 s (6H, $-CH_3$); 2.28 m (4H, $N-CH_2$); 4.1 s (1H, CH-N); 4.4 s (1H, OH, austauschbar); 6.94-7.5 m (7H, arom.).

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-benzyl]-dimethylamin (77)

Die Darstellung erfolgt nach 25 mit 6.1 g 2,6-Dimethylphenol, 5.3 g Benzaldehyd und 5.6 g 40proz. wäsriger Dimethylaminlösung (jeweils 0.05 Mol).

Schmp.: 193° (99proz. Äthanol/Äther) Ausb.: 8.4 g (47% d.Th.)

$C_{17}H_{21}NO \cdot HClO_4$ (355.8) Ber.: C 57.38 H 6.23 N 3.94

Gef.: C 57.60 H 6.19 N 3.98

MS: Molekülion 255

IR(KBr): 3460 cm^{-1} (OH)

NMR(CDCl₃): δ 2.15 ppm s (12H, $-CH_3$); 3.9 s (1H, CH-N); 4.49 s (1H, OH, austauschbar); 6.95-7.5 m (7H, arom.).

6-Hydroxy-3-methyl-benzophenon (78)

Die Darstellung erfolgte nach⁶³⁾ .

Schmp.: 85° Lit.⁶³⁾ 84.5 Lit.⁶⁴⁾ 87°

C₁₄H₁₂O₂ (212.2)

MS: Molekülion 212

IR(KBr): 3400 (OH) und 1630 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 2.2 ppm s (3H, -CH₃); 6.88-7.8 m (8H, aromat.);
11.72 s (1H, OH, austauschbar).

63) J.Reilly und P.J.Drumm, J.Chem.Soc.(London) 1927, 2818

64) E.Cox, J.Amer.chem.Soc. 49, 1029 (1927)

b) Borkomplexe der heterocyclischen Mannichbasen 74 und 757-[α -Piperidino-methyl]-8-diphenylboryloxy-chinolin (87)

969 mg (4 mMol) 74 werden in 20 ml 99proz. Äthanol gelöst. Dazu werden unter Rühren 900 mg (4 mMol) Diphenylborsäureaminoäthylester, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, gegeben. Unter Rückflußkühlung erwärmt man 2 Std. auf 50°. Beim Rühren beginnt nach 10 Min. ein intensiv gelber Niederschlag sich abzuscheiden, der abgesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert wird.

Schmp.: 198° Ausb.: 1.35 g (83% d.Th.)

C₂₇H₂₇BN₂O (406.3) Ber.: C 79.82 H 6.70 N 6.89

Gef.: C 79.78 H 6.98 N 6.79

MS: Molekülion 406

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (6H, -CH₂-); 2.55 m (4H, N-CH₂-); 3.85 s (2H, Ar-CH₂-N); 7.1 - 7.9 m (13H, arom.); 8.2 dd (1H, arom., H-4, J_O = 7.5 Hz, J_m = 1 Hz); 8.48 dd (1H, arom., H-2, J_O = 4 Hz, J_m = 1 Hz).

7-[α -Piperidino-benzyl]-8-diphenylboryloxy-chinolin (88)

Die Darstellung erfolgte wie unter 87 angegeben. Es wurden 637 mg (2 mMol) Substanz 75 mit 450 mg (2 mMol) Diphenylborsäureaminoäthylester umgesetzt. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol.

Schmp.: 221° Ausb.: 930 mg (96.5% d.Th.)

C₃₃H₃₁BN₂O (482.4) Ber.: C 82.17 H 6.45 N 5.81

Gef.: C 82.10 H 6.29 N 5.70

MS: Molekülion 482

NMR(CDCl₃): δ 1.55 ppm m (6H, -CH₂-); 2.52 m (4H, N-CH₂-); 5.15 s (1H, >CH-N); 7.0 - 8.2 m (19H, arom.); 8.4 dd (1H, arom., H-2, J_O = 5 Hz, J_m = 1 Hz).

4. QUECKSILBER(II)-ÄTHYLENDIAMINTETRAACETAT-DEHYDRIERUNGEN

Durchführung nach³⁷⁾ in 50proz. Äthanol mit dem direkt aus HgO und Dinatriumäthylendiamintetraacetat hergestellten Komplex. Aufarbeitung nach¹⁾.

A) Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen von "Benzaldehyd"- und heterocyclischen Phenolmannichbasen

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 67

1.0 g Verbindung 67, Quecksilberoxid 1.62 g und 2.80 g AeDTA (= 4 Oxid.-Äquiv.). Nach der Lösung tritt nach ca. 5 Minuten Quecksilberabscheidung ein. Gelbfärbung des Ansatzes nach 1 Stunde.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 148 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 105 ml 0.1 N-NH₄SCN (71% d.Th.)

Die Aufarbeitung ergab 740 mg in der Phenolphase und 130 mg in der Basenphase. Die Phenolphase bestand nach DC aus 3 Punkten, wovon einer p-Kresol und einer 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-pyrrolidon-(2) (79) entsprach.

Man isoliert das Lactam durch Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus 99proz. Äthanol.

Schmp.: 254° Ausb.: 450 mg (41.8% d.Th.)

C₁₈H₁₉NO₂ (281.3) Ber.: C 76.84 H 6.81 N 4.98

Gef.: C 76.95 H 6.80 N 5.00

MS: Molekülion 281

IR(KBr): 3400 (OH) und 1650 cm⁻¹ (CO)

NMR(DMSO-d₆): δ 1.9-2.3 ppm m (4H, -CH₂- und -CO-CH₂-); 2.2 s (3H, -CH₃); 3.2 m (2H, N-CH₂-); 6.5-7.4 m (9H, 8 arom. und 1H >CH-N<); 8.3 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 68

1.0 g Verbindung 68, Quecksilberoxid 1.55 g und 2.67 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat allmähliche Lösung ein; Quecksilberabscheidung erfolgte schon nach 2 Min.: Gelbfärbung des Ansatzes nach 60 Min..

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 143 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 94 ml 0.1 N-NH₄SCN (66% d.Th.)

Die Aufarbeitung ergab 880 mg in Phenolphase und 30 mg in der Basenphase. Die Phenolphase bestand nach DC-Untersuchung aus zwei Verbindungen. Durch Zugabe von wenig Äther kristallisierte die Hauptkomponente. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Es handelt sich um

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidon-(2) (80)

Schmp.: 206-207° Ausb.: 520 mg (49.5% d.Th.)

C₁₉H₂₁NO₂ (295.3) Ber.: C 77.26 H 7.17 N 4.74

Gef.: C 76.98 H 6.91 N 4.86

MS: Molekülion 295

IR(KBr): 3185 (OH) und 1607 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.82 ppm m (4H, -CH₂-); 2.24 s (3H, -CH₃); 2.6 m (2H, -CO-CH₂-); 3.22 m (2H, -N-CH₂-); 6.0 s (1H, OH, austauschbar); 6.78-7.4 m (9H, arom. und >CH-N<).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 69

1.0 g Verbindung 69, 1.47 g Quecksilberoxid und 2.54 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Nach der Lösung tritt nach ca. 10 Min. Quecksilberabscheidung ein. Gelbfärbung nach 1 Std.

Die Aufarbeitung erfolgte nach Abdestillieren des Äthanolis durch Ausschütteln mit Chloroform in wäßrige und organische Phase. Die organische Phase wird mit wenig Äther versetzt, und die sich bildenden Kristalle werden aus Äther umkristallisiert. Es handelt sich um

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-caprolactam (81)

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 135 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 71 ml 0.1 N-NH₄SCN (52% d.Th.)

Schmp.: 176° Ausb.: 280 mg (26.8% d.Th.)

C₂₀H₂₃NO₂ (309.4) Ber.: C 77.64 H 7.49 N 4.53
Gef.: C 77.40 H 7.64 N 4.56

MS: Molekülion 309

IR(KBr): 3200 (OH) und 1615 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.72 ppm m (6H, -CH₂-); 2.2 s (3H, -CH₃); 2.8 m (2H, -CO-CH₂-); 3.5 m (2H, N-CH₂); 6.8-7.4 m (9H, 8 arom. und >CH-N); 8.15 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 70

1.0 g Verbindung 70, 1.80 g Quecksilberoxid und 3.12 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat schnelle Lösung ein, und nach 5 Min. begann wenig Quecksilber sich abzuscheiden. Gelbfärbung nach 1 Std.. Die Aufarbeitung ergab 790 mg in der Phenolphase und 40 mg in Basenphase. Die ölige Phenolphase bestand nach DC aus drei Punkten, wovon einer p-Kresol entsprach.

Das IR der Phenolphase zeigte keine Carbonylgruppe, so daß kein Benzophenonderivat vorhanden war.

Die beiden Hauptpunkte konnten 1-Hydroxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl]-methan (137) und 1-Äthoxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl]-methan (136) zugeordnet werden.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 167 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 30 ml 0.1 N-NH₄SCN (17.9% d.Th.)

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen von von 71 und 72

Jeweils 1.0 g Base, 1,28 g Quecksilberoxid und 2.22 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat nur geringe Lösung ein, und es schied sich nur sehr wenig Quecksilber ab. Die Ausgangsbasen konnten zum größten Teil wieder gewonnen werden.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 73

1.0 g 73, 1.37 g Quecksilberoxid und 2.36 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat nur geringe Lösung ein und schied sich nur minimal Quecksilber ab. Die Aufarbeitung ergab 530 mg in der Phenolphase und 400 mg in der Basenphase. Die Phenolphase bestand nach DC aus drei Punkten, wovon einer 2-Naphthol entsprach. Das NMR der Phenolphase zeigte keine Protonen des Piperidinringes mehr, so daß ein Lactam ausgeschlossen wurde. Der 2. und 3. Punkt konnten nach dem NMR 1-Hydroxy-1-phenyl-1-[2-hydroxy-naphthyl]-methan 141 und 1-Äthoxy-1-phenyl-1-[2-hydroxy-naphthyl]-methan 140 zugeordnet werden.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 74

1.0 g 74, 1.79 g Quecksilberoxid und 3.10 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat Lösung, aber nur geringe Quecksilberabscheidung ein. Dunkelrote Färbung nach 1 Std..

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 166 ml 0.1N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 25-32 ml 0.1N-NH₄SCN (ca. 18% d.Th.)

Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 75

1.0 g 75, 1.36 g Quecksilberoxid und 2.35 g AeDTA. Es trat kaum Lösung ein, und während der Dehydrierung setzte sich ein rotbrauner Niederschlag ab.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 126 ml 0.1N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 10.5 ml 0.1N-NH₄SCN (8.3% d.Th.)

Es konnte wie oben kein Produkt isoliert werden.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 76

1.0 g Verbindung 76, 1.47 g Quecksilberoxid und 2.54 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 76 wird, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Geringe Quecksilberabscheidung und gelbe Färbung nach einer Stunde.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 135 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 21 ml 0.1 N-NH₄SCN (16% d.Th.)

Basenphase: 80 mg; dc Ausgangsverbindung

Phenolphase: 710 mg; dc 3 Punkte, davon entspricht einer 2,6-Dimethylphenol. Auf Grund der spektralen Daten konnten die anderen beiden Punkte

1-Hydroxy-1-phenyl-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan (130)
und 1-Äthoxy-1-phenyl-1-[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan
131 zugeordnet werden.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 77

1.0 g Base 77. 1.70 g Quecksilberoxid und 2.94 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 77 wird gelöst zugetropft.

Fast überhaupt keine Quecksilberabscheidung. Gelbfärbung nach 1 Std.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 157 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 16 ml 0.1 N-NH₄SCN (10% d.Th.)

Phenolphase: 870 mg; bestand aus den beiden Verbindungen 130 und 131.

B) Dehydrierung disubstituierter Phenole mit offenkettigem
Aminoalkylrest in p-Stellung

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 6

1.0 g Verbindung 6, 2.24 g Quecksilberoxid und 3.87 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat sofort Lösung des Phenolamins ein; nach 10 Min. begann die Quecksilberabscheidung. Färbung nach 60 Min: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 103 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 72.5 ml 0.1 N-NH₄SCN (70% d.Th.)

Basenphase: 580 mg; dc hauptsächlich Ausgangssubstanz

Phenolphase: 320 mg; dc neben Spuren von 2-Äthyl-6-methyl-phenol
hauptsächlich 3-Äthyl-4-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd (89) (Rf =
0.50; FM I). Umkristallisation aus Wasser.

Schmp.: 88° Ausb.: 240 mg (28.2% d.Th.)

C₁₀H₁₂O₂ (164.2) Ber.: C 73.14 H 7.37

Gef.: C 73.18 H 7.70

MS: Molekülion 164

IR(KBr): 3180 (OH) und 1657 cm⁻¹ (-CHO)

NMR(CDCl₃): δ 1.27 ppm t (3H, -CH₃); 2.31 s (3H, -CH₃); 2.69 q
(2H, -CH₂-CH₃); 5.86 s (1H, OH, austauschbar); 7.50 s (2H, aro-
mat.); 9.64 s (1H, CHO).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 7

1 g Verbindung 7, 2.42 g Quecksilberoxid und 4.18 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Es trat sofort Lösung ein; nach ca. 10 Min. begann die Quecksilberabscheidung. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 111.5 ml 0.1N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 88 ml 0.1N-NH₄SCN (79% d.Th.)

Basenphase: 480 mg; hauptsächlich Ausgangssubstanz

Phenolphase: 400 mg, kristallisiert; dc hauptsächlich 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd (90) ($R_f = 0.38$; FM I).

Schmp.: 114° (Wasser) Lit.⁴⁴⁾ $114-115^{\circ}$ Lit.⁴⁵⁾ $113.5-114^{\circ}$
Lit.⁴⁶⁾ 114°

Ausb.: 300 mg (38% d.Th.)

$C_9H_{10}O_2$ (150.2) Ber.: C 71.98 H 6.71

Gef.: C 72.13 H 6.76

MS: Molekülion 150

IR(KBr): 3220 (OH) und 1667 cm^{-1} (CHO)

NMR(CDCl₃): δ 2.32 ppm s (6H, $-\underline{CH}_3$); 5.59 s (1H, OH, austauschbar); 7.57 s (2H, arom.); 9.83 s (1H, $\underline{CHO}$).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 8

1.0 g Verbindung 8, 2.09 g Quecksilberoxid und 3.76 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Sofortige Lösung und Quecksilberabscheidung nach 2 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 96.5 ml 0.1 N-NH₄SCN

(2 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 74.0 ml 0.1 N-NH₄SCN (76.5% d.Th.)

Basenphase: 660 mg; dc Ausgangssubstanz

Phenolphase: 240 mg, kristallisiert; dc überwiegend 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyd (90). Nach Umkristallisation stimmt der Aldehyd 90 in allen physikalischen und spektralen Eigenschaften mit dem Aldehyd der Dehydrierung von 7 überein.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 48

1 g Verbindung 48, 2.42 g Quecksilberoxid und 3.61 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Momentane Lösung und Quecksilberabscheidung nach 10 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 111.5 ml 0.1 N-NH₄SCN
 (2 Oxd.-Äquiv.) Gef.: 96 ml 0.1 N-NH₄SCN (86.5% d.Th.)

Basenphase: 540 mg; dc Ausgangssubstanz.

Phenolphase: 330 mg; dc neben. Spuren von 2,5-Dimethylphenol ca.
 10% 4-(α-Athoxy-methyl)-2,5-dimethyl-phenol (135) (dc Vergleich mit
 authentischer Vergleichsubstanz) und 80% 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-
benzaldehyd (91).

Schmp.: 128° (Wasser) Lit.⁴⁶⁾ 132-133° Lit.⁴⁷⁾ 129-133°

Ausb.: 140 mg (18% d.Th.).

C₉H₁₀O₂ (150.2) Ber.: C 71.98 H 6.71

Gef.: C 72.06 H 6.78

MS: Molekülion 150

IR(KBr): 3380 (OH) und 1655 cm⁻¹ (CHO)

NMR(CDCl₃): δ 2.28 ppm und 2.6 s (6H, -CH₃); 6.7 und 7.6 s (2H,
 aromat.); 7.4 s (1H, OH, austauschbar; 10.0 s (1H, CHO).

C) Dehydrierung o-aminomethylierter PhenoleQuecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 18

1 g Verbindung 18, 2.11 g Quecksilberoxid und 3.65 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Die Base 18, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Nach 5 Min. Quecksilberabscheidung; Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 195 ml 0.1 N NH_4SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 163 ml 0.1 N NH_4SCN (83.5% d.Th.)

Basenphase: 230 mg; dc Ausgangssubstanz

Phenolphase: 690 mg; kristallisiert bei Ätherzugabe. Es handelt sich um 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (92)

Schmp.: 61° (50proz. Äthanol) Ausb.: 580 mg (54.3% d.Th.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3) Ber.: C 71.20 H 7.82 N 6.39

Gef.: C 70.90 H 7.73 N 6.22

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 (OH); um 1590 cm^{-1} , breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl_3): δ 1.78 ppm m (4H, $-\text{CH}_2-$); 2.27 s (3H, $-\text{CH}_3$); 2.41 m (2H, $-\text{CH}_2-\text{C=O}$); 3.44 m (2H, $\text{N}-\text{CH}_2$); 4.43 s (2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2$); 6.96 m (3H, arom.); 9.86 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 21

1 g Verbindung 21, 2.11 g Quecksilberoxid und 3.65 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). 21 wird, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 195 ml 0.1 N- NH_4SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 142 ml 0.1 N- NH_4SCN (73% d.Th.)

Basenphase: 260 mg; dc Ausgangssubstanz

Phenolphase: 700 mg; kristallisiert. Es handelt sich um 1-[(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (93).

Schmp.: 81⁰ (Ligroin) Ausb.: 530 mg (49.6% d.Th.)

C₁₃H₁₇NO₂ (219.3) Ber.: C 71.20 H 7.82 N 6.39

Gef.: C 70.92 H 7.78 N 6.25

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 (OH); um 1590 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.31 s (3H, -CH₃); 2.41 m (2H, -CH₂-C=O); 3.45 m (2H, N-CH₂-); 4.42 s (2H, Ar-CH₂); 6.83 m (3H, arom.); 9.75 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 26

1.0 g Verbindung 26, 1,98 g Quecksilberoxid und 3.41 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach 5 Min.. Färbung nach 1 Std.: hell rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 183 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 117 ml 0.1 N-NH₄SCN (64% d.Th.)

Basenphase: 230 mg; dc Ausgangsverbindung

Phenolphase: 620 mg; dc fast einheitlich. Es handelt sich um

1-[(2-Hydroxy-3,4-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (94).

Schmp.: 94⁰ (Äthanol 50proz.) Ausb.: 380 mg (35% d.Th.)

C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber.: C 72.07 H 8.21 N 6.00

Gef.: C 72.28 H 8.02 N 6.09

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 (OH), um 1590 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.2 und 2.24 s (6H, -CH₃); 2.42 m (2H, -CH₂-C=O); 3.42 m (2H, N-CH₂); 4.4 s (2H, Ar-CH₂); 6.61 (H-5) und 6.82 (H-6) jeweils d (AB-Spektrum, J_O = 7 Hz, 2H, arom.); 8.0 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 29

0.5 g Verbindung 29, 0.93 g Quecksilberoxid und 1.6 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach ca. 5 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 85.8 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 64 ml 0.1 N-NH₄SCN (75% d.Th.)

Basenphase: 90 mg; dc Ausgangsverbindung

Phenolphase: 360 mg; wird kristallin und besteht aus 1-[(2-Hydroxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (95).

Schmp.: 80° (50proz. Äthanol). Ausb.: 295 mg (55% d.Th.)

C₁₅H₂₁NO₂ (247.3) Ber.: C 72.84 H 8.56 N 5.66

Gef.: C 72.72 H 8.65 N 5.67

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 (OH), um 1595 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.75 ppm m (4H, -CH₂-); 2.1, 2.16 und 2.32 jeweils s (9H, -CH₃); 2.38 m (2H, -CH₂-C=O); 3.36 m (2H, N-CH₂-); 4.52 s (2H, Ar-CH₂); 6.59 s (1H, arom.); 8.92 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 31

1.0 g Verbindung 31, 1.98 g Quecksilberoxid und 3.41 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach kurzer Zeit. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 182 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 123 ml 0.1 N-NH₄SCN (68% d.Th.)

Basenphase: 170 mg; dc Ausgangsverbindung

Phenolphase: 610 mg; dc beinahe einheitlich. Es handelt sich um 1-[(2-Hydroxy-4,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (96).

Schmp.: 191° (50proz. Äthanol) Ausb.: 480 mg (45% d.Th.)

C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber.: C 72.07 H 8.21 N 6.00

Gef.: C 71.79 H 8.06 N 5.91

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 (OH); um 1590 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.76 m (4H, -CH₂-); 2.23 und 2.38 s (6H, -CH₃); 2.37 m (2H, -CH₂-C=O); 3.33 m (2H, N-CH₂-); 4.57 s (2H, Ar-CH₂); 6.54 und 6.67 s (2H, arom.); 9.7 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 35

660 mg Verbindung 35 (freigesetzt aus 960 mg Perchlorat), 1.30 g Quecksilberoxid und 2.24 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Die Base wird, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 120 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 112 ml 0.1 N-NH₄SCN (93% d.Th.)

Basenphase: 200 mg; dc Ausgangsverbindung

Phenolphase: 630 mg; nach Zugabe von wenig Äther kristallin. Es handelt sich um 1-[(2-Hydroxy-3,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (97).

Schmp.: 65° (50proz. Äthanol) Ausb.: 460 mg (65.5% d.Th.)

C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber.: C 72.07 H 8.21 N 6.00

Gef.: C 72.30 H 8.10 N 5.95

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 (OH), um 1595 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.22 und 2.48 s (6H, -CH₃); 2.48 m (2H, -CH₂-C=O); 3.42 m (2H, N-CH₂); 4.6 s (2H, Ar-CH₂-); 6.62 (H-5) und 7.0 (H-4) jeweils d (AB-Spektrum, J_O = 8 Hz, 2H, arom.); 9.1 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 38

1.0 g Verbindung 38, 1.75 g Quecksilberoxid und 3.03 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 38 wird, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Quecksilberabscheidung nach 10 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 161 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 135 ml 0.1 N-NH₄SCN (84% d.Th.)

Basenphase: 320 mg; dc Ausgangsprodukt

Phenolphase: 560 mg; hauptsächlich 1-[(2-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (98).

Schmp.: 73° (50proz. Äthanol) Ausb.: 570 mg (54% d.Th.)

C₁₆H₂₃NO₂ (261.4) Ber.: C 73.53 H 8.87 N 5.36

Gef.: C 73.52 H 8.89 N 5.39

MS: Molekülion 261

IR(KBr): 3400 (OH), um 1605 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.2 ppm d (6H, -CH₃); 1.76 m (4H, -CH₂); 2.4 s (3H, -CH₃); 2.4 m (2H, -CH₂-C=O); 3.35 m (2H, N-CH₂); 3.35 h (1H, -CH(CH₃)₂); 4.52 s (2H, Ar-CH₂-); 6.65 (H-5) und 7.02 (H-4) jeweils d (AB-Spektrum, J_O = 7.5 Hz, 2H, arom.); 9.8 s (1H, OH, austauschb.)

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 41

0.5 g Verbindung 41 (aus 700 mg Perchlorat dargestellt), 0.88 g Quecksilberoxid und 1.52 g AeDTA (4 Oxid.-Äquiv.). Base 41 wird, gelöst in 20 ml Äthanol, zugetropft. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.. Färbung nach 1 Std.: gelb.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 81 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 61 ml 0.1 N-NH₄SCN (76% d.Th.)

Basenphase: 90 mg; dc Ausgangssubstanz

Phenolphase: 340 mg; dc hauptsächlich aus 1-[(2-Hydroxy-6-isopropyl-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (99).

Schmp.: 77° (50proz. Äthanol) Ausb.: 290 mg (55% d.Th.)

C₁₆H₂₃NO₂ (261.4) Ber.: C 73.53 H 8.87 N 5.36

Gef.: C 73.40 H 8.74 N 5.31

MS: Molekülion 261

IR(KBr): 3400 (OH), um 1605 cm⁻¹, breit (C=O) und (Aromat)

NMR(CDCl₃): δ 1.25 ppm d (6H, -CH₃); 1.78 m (4H, -CH₂-); 2.22 s (3H, -CH₃); 2.46 m (2H, -CH₂-C=O); 3.35 m (2H, N-CH₂); 3.35 h (1H, -CH(CH₃)₂); 4.65 s (2H, Ar-CH₂-); 6.87 (H-5) und 7.18 (H-4) jeweils d (AB-Spektrum, J_O = 7.5 Hz, 2H, arom.) ; 8.7 s, 1H, OH, austauschb.)

D) Dehydrierung p-aminomethylierter Phenole mit cyclischem Amin

Darstellung von Mannichbasen 2,6-disubstituierter Phenole als
Modellsubstanzen

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidin (100)

Die Darstellung erfolgte analog 7 mit 12.2 g 2,6-Dimethylphenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 8.5 g Piperidin (jeweils 0.1 Mol).

Schmp.: 118° (Benzin) Lit.⁴⁾ 117.5-118.5° Ausb.: 11 g (50% d.Th.)

C₁₄H₂₁NO (219.3) Ber.: C 76.66 H 9.65 N 6.39

Gef.: C 76.64 H 9.62 N 6.31

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.47 ppm m (6H, -CH₂-); 2.18 s (6H, -CH₃); 2.33 m (4H, N-CH₂-); 3.33 s (2H, Ar-CH₂) 5.08 s (1H, OH, austauschbar); 6.85 s (2H, arom.).

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidin (101)

Die Darstellung erfolgte wieder analog 7 mit 12.2 g 2,6-Dimethylphenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 7.1 g Pyrrolidin (jeweils 0.1 Mol).

Schmp.: 95° (50proz. Äthanol) Ausb.: 9.0 g (44% d.Th.)

C₁₃H₁₉NO (205.3) Ber.: C 76.05 H 9.33 N 6.82

Gef.: C 75.98 H 9.20 N 6.82

MS: Molekülion 205

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.2 s (6H, -CH₃); 2.6 m (4H, N-CH₂-); 3.58 s (2H, Ar-CH₂-); 5.05 s (1H, OH, austauschbar); 6.97 s (2H, arom.).

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-perhydroazepin (102)

Die Darstellung erfolgte analog 25 mit 12.2 g 2,6-Dimethylphenol, 8.55 g Formaldehydlösung und 9.8 g Perhydroazepin (jeweils 0.1 Mol). Aus dem Perchlorat wurde mit Ammoniak die Base freigesetzt und mit Chloroform extrahiert.

Schmp.: 81° (Ligroin) Ausb.: 10.2 g (44% d.Th.).

C₁₅H₂₃NO (233.3) Ber.: C 77.20 H 9.94 N 6.00

Gef.: C 77.20 H 10.12 N 6.03

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3420 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.65 ppm m (8H, -CH₂-); 2.25 s (6H, -CH₃); 2.7 m (4H, N-CH₂-); 3.58 s (2H, Ar-CH₂); 5.95 s (1H, OH, austauschbar); 6.95 s (2H, arom.).

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-2-methyl-piperidin (103)

Die Darstellung erfolgte analog 25 mit 9.9 g 2-Methylpiperidin, 12.2 g 2,6-Dimethylphenol und 8.55 g Formaldehydlösung (jeweils 0.1 Mol).

Perchlorat: Schmp.: 114° (Äthanol/Äther) Ausb.: 14.5 g (44% d.Th.)

C₁₅H₂₃NO·HClO₄ (333.8) Ber.: C 53.97 H 7.25 N 4.20

Gef.: C 53.72 H 7.24 N 4.00

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3485 cm⁻¹ (OH)

NMR(CDCl₃): δ 1.2 ppm d (3H, -CH₃); 1.5 m (6H, -CH₂-); 2.2 s (6H, -CH₃); breites m (Schwerpunkt 2.68) (3H, N-CH₂ und N-CH₂-); 3.05 + 3.93 jeweils s (2H, Ar-CH₂-); 4.74 s (1H, OH, austauschbar); 6.9 s (2H, arom.).

Weitere N-substituierte Piperidinderivate als Modells-substanzen1-[(4-Hydroxy-phenyl)-äthyl]-piperidin (112)

Die Darstellung erfolgt nach⁵¹⁾.

Schmp.: 165° (Dioxan/Aceton) Lit.⁵¹⁾ 167-168 Lit.⁵²⁾ 163°

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(C₅D₅N): δ 1.5 ppm m (6H, -CH₂-); 2.41 m (4H, N-CH₂-); 2.69 m (4H, Ar-CH₂-CH₂-N); 7.17 s (4H, arom.) ; 9.29 s (1H, OH, austauschbar).

1-[(4-Hydroxy-phenyl)-äthyl]-pyrrolidin (113)

Die Darstellung erfolgte analog 112.

Schmp.: 131° (Toluol)

C₁₂H₁₇NO (191.3) Ber.: C 75.35 H 8.96 N 7.32

Gef.: C 75.11 H 8.87 N 7.26

MS: Molekülion 191

IR(KBr): 3400 cm⁻¹ (OH)

NMR(C₅D₅N): δ 1.68 ppm m (4H, -CH₂-); 2.5 m (4H, N-CH₂-); 2.81 m (4H, Ar-CH₂-CH₂-N); 7.26 s (4H, arom.) ; 9.35 s (1H, OH, austauschbar).

N-Benzyl-piperidin (116)

5.5 g Benzylamin werden mit 11.5 g 1,5-Dibrompentan und 5.3 g wasserfreiem Na₂CO₃ in 50 ml abs. Toluol 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Äther.HCl versetzt. Aus dem ausgefallenen Salz wird die Base mit Ammoniak freigesetzt und destilliert.

Sdp._{3,5}: 93-95° Lit.⁶⁵⁾ 20 134-136°

65) J. von Braun, Ber., 37, 2915 (1904)

1-[(4-Methoxy-phenyl)-methyl]-piperidin (117)

Die Darstellung erfolgt wie bei 116 mit 6.75 g p-Methoxybenzylamin, 11.5 g 1,5-Dibrompentan und 5.3 g wasserfreiem Na_2CO_3 .

Schmp. des Hydrochlorides 182° Lit.⁶⁶⁾ 184° Lit.⁶⁷⁾ 185°

66) K.Hejno und Z.Arnold, Chem.Listy, 47, 601 (1953)

67) J.Lee, A.Ziering, L.Berger und S.D.Heineman,
Jubilee Vol. Emil Barell 1946, 264

Dehydrierungen:Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 36

1.0 g Verbindung 36, 1.98 g Quecksilberoxid und 3.41 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Nach ca. 5 Min. Quecksilberabscheidung; Färbung nach 1 Std.: rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 182 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 112 ml 0.1 N-NH₄SCN (62% d.Th.)

Basenphase: 610 mg; dc hauptsächlich Ausgangsverbindung.

Phenolphase: 240 mg; kristallisiert nach Ätherzugabe. Dc liegt neben geringen Mengen 2,5-Dimethylphenol kein Aldehyd vor. Das Hauptprodukt ist 1-[(4-Hydroxy-3,6-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (104).

Schmp.: 162-164° (Benzol) Ausb.: 150 mg (14% d.Th.)

C₁₄H₁₉NO₂ (233.3) Ber.: 72.07 H 8.21 N 6.00

Gef.: 72.32 H 8.19 N 6.19

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3400 (OH) und 1600 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (4H, -CH₂-); 2.2 s (6H, -CH₃); 2.5 m (2H, -CH₂-C=O); 3.18 m (2H, N-CH₂); 4.6 s (2H, Ar-CH₂-); 6.4 s (1H, OH, austauschbar); 6.68 und 6.90 s (2H, arom.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 39

1.0 g Verbindung 39, 1.75 g Quecksilberoxid und 3.03 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 39 wird gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol zuge- tropft. Quecksilberabscheidung nach 10 Min.; Färbung nach 1 Std.: gelbbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 161 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 93 ml 0.1 N-NH₄SCN (58% d.Th.)

Basenphase: 605 mg; dc hauptsächlich Ausgangsverbindung.

Phenolphase: 130 mg; nach Ätherzugabe kristallin. Überwiegend

1-[(4-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2)
(105).

Schmp.: 178° (Äther) Ausb.: 80 mg (7.6% d.Th.)

C₁₆H₂₃NO₂ (262.4) Ber.: C 73.53 H 8.87 N 5.36

Gef.: C 73.27 H 8.63 N 5.65

MS: Molekülion 261

IR(KBr): 3400 (OH) und 1600 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.22 ppm d (6H, -CH₃); 1.75 m (4H, -CH₂-); 2.18 s (3H, -CH₃); 2.5 m (2H, -CH₂-C=O); 3.10 m (2H, N-CH₂-); 3.22 h (1H, -CH(CH₃)₂); 4.6 s (2H, Ar-CH₂-); 6.7 und 6.95 s (2H, arom.); 7.2 s (1H, OH, austauschbar).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 51

1.0 g Verbindung 51, 1.86 g Quecksilberoxid und 3.21 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 51 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zugeotropft. Quecksilberabscheidung nach 3 Min.; Färbung nach 1 Std.: rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 172 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 86 ml 0.1 N-NH₄SCN (50% d.Th.)

Basenphase: 580 mg; dc Ausgangssubstanz.

Phenolphase: 210 mg; kristallin nach Zugabe von Cyclohexan/Petrol-

äther. Neben geringen Mengen Thymol hauptsächlich 1-[(4-Hydroxy-3-isopropyl-6-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) (106).

Schmp.: 139° (Cyclohexan) Ausb.: 100 mg (9.5% d.Th.)

C₁₅H₂₁NO₂ (247.3) Ber.: C 72.84 H 8.56 N 5.66

Gef.: C 72.67 H 8.36 N 5.81

MS: Molekülion 247

IR(KBr): 3400 (OH) und 1642 cm^{-1} (C=O)

NMR(CDCl_3): δ 1.2 ppm d (6H, $-\text{CH}_3$); 2.2 s (3H, $-\text{CH}_3$); 1.8-2.6 m (2H, $-\text{CH}_2-$ und 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 3.2 m (2H, N- CH_2- und 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.3 s (2H, Ar- CH_2); 6.18 s (1H, OH, austauschbar); 5.65 und 5.93 s (2H, arom.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 42

1.0 g Verbindung 42, 1.75 g Quecksilberoxid und 3.03 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 42 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zugegeben. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 161 ml 0.1 N- NH_4SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 106 ml 0.1 N- NH_4SCN (66% d.Th.)

Basenphase: 640 mg; dc überwiegend Ausgangsprodukt.

Phenolphase: 130 mg; nach Ätherzugabe kristallin. Neben geringen Mengen Carvacrol ist 1-[(4-Hydroxy-6-isopropyl-3-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (107) das Hauptprodukt.

Schmp.: 136° (Äther) Ausb.: 110 mg (10.5% d.Th.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261.4) Ber.: C 73.53 H 8.87 N 5.36

Gef.: C 73.36 H 8.86 N 5.31

MS: Molekülion 261

IR(KBr): 3100 (OH) und 1620 cm^{-1} (C=O)

NMR(CDCl_3): δ 1.13 ppm d (6H, $-\text{CH}_3$); 1.78 m (4H, $-\text{CH}_2$); 2.2 s (3H, $-\text{CH}_3$); 2.5 m (2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 3.1 m (2H, N- CH_2-); 3.18 h (1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.62 s (2H, Ar- CH_2-); 5.9 s (1H, OH, austauschbar); 6.82 und 6.9 (2H, arom.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 53

0.75 g Verbindung 53, 1.31 g Quecksilberoxid und 2.26 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Base 53 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zugegeben. Quecksilberabscheidung nach 10 Min.; Färbung nach 1 Std.: braunrot.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 121 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 72 ml 0.1 N-NH₄SCN (60% d.Th.)

Basenphase: 380 mg; dc Base 40.

Phenolphase: 270 mg; dc 4 Punkte: einer entspricht 2,3,5,6,-Tetramethylphenol. Der Hauptpunkt ist 1-[(4-Hydroxy-2,3,5,6-tetramethylphenyl)-methyl]-piperidon-(2) (110).

Schmp.: 176-178° (Äther) Ausb.: 140 mg (17.5% d.Th.).

C₁₆H₂₃NO₂ (261.4) Ber.: C 75.35 H 9.21 N 5.36

Gef.: C 75.60 H 9.31 N 5.32

MS: Molekülion 261

IR(KBr): 3300 (OH) und 1608 cm⁻¹ (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.7 ppm m (4H, -CH₂-); 2.18 s (12H, -CH₃); 2.49 m (2H, -CH₂-C=O); 2.95 m (2H, N-CH₂); 4.1 s (1H, OH, austauschbar); 4.8 s (2H, Ar-CH₂).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 100

1.0 g Verbindung 100, 1.98 g Quecksilberoxid und 3.42 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.) Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 182 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 115 ml 0.1 N-NH₄SCN (63% d.Th.)

Basenphase: 760 mg; dc überwiegend Ausgangsverbindung.

Phenolphase: 120-140 mg; dc 7 Punkte. Ein kleiner Punkt entspricht 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-benzaldehyd. Der Hauptpunkt wird durch Ätherzugabe kristallin.

Schmp.: 96° (Äthylacetat) Ausb.: 110 mg (10.4% d.Th.)

Es handelt sich um 1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (108).

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber.: C 72.07 H 8.21 N 6.00

Gef.: C 72.36 H 8.20 N 5.86

MS: Molekülion 233

IR(KBr): 3100 (OH) und 1610 cm^{-1} (C=O)

NMR(CDCl₃): δ 1.75 ppm m (4H, $-CH_2-$); 2.22 s (6H, $-CH_3$); 2.45 m (2H, $-CH_2-C=O$); 3.15 m (2H, $N-CH_2-$); 4.43 s (2H, $Ar-CH_2-$); 5.2 s (1H, OH, austauschbar); 6.82 s (2H, aromat.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 101

1.0 g Verbindung 101, 2.11 g Quecksilberoxid und 3.65 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach ca. 10 Min.; Färbung nach 1 Std.: dunkelrotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 195 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 96 ml 0.1 N-NH₄SCN (49% d.Th.)

Basenphase: 640 mg; dc hauptsächlich Ausgangsprodukt.

Phenolphase: 140 mg; dc 4 Punkte, davon entspricht einer 2,6-Dimethylphenol und der größte Punkt 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-benzaldehyd. Durch Zugabe von wenig Äther konnten 10 mg des 3. Punktes isoliert werden. Hier handelt es sich um 1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) (109).

Ausb.: 10 mg (0.94% d.Th.)

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3)

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3120 (OH) und 1640 cm^{-1} (C=O)

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 102

1.0 g Verbindung 102, 1.86 g Quecksilberoxid und 3.20 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: rotbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 171 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 102 ml 0.1 N-NH₄SCN (60% d.Th.)

Basenphase: 810 mg; dc neben Ausgangsprodukt mehrere weitere Reaktionsprodukte.

Phenolphase: 30 mg; dc 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-benzaldehyd, 2,6-Dimethylphenol und 2 weitere Produkte.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 103

1.0 g Verbindung 103, 1.86 g Quecksilberoxid und 3.2 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). 103 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zuge- tropft. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: dunkelbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 171 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.)

Gef.: 98 ml 0.1 N-NH₄SCN (57% d.Th.)

Phenolphase: 30 mg; mehrere Produkte, nach IR-Spektrum keine C=O - Bande.

Basenphase: 780 mg; dc überwiegend neues Produkt neben geringen Mengen Ausgangsbasis. Es handelt sich um 1,3-Bis-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-methyl]-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (119)

Schmp. (Perchlorat) ab 220° unter Zersetzung (Methanol/Äther)

Ausb.: 760 mg (60% d.Th.)

C₂₄H₃₁NO₂·HClO₄ (466.0) Ber.: C 61.85 H 6.92 N 3.00

Gef.: C 61.71 H 6.92 N 2.98

IR(Perchlorat, KBr): 1661 cm⁻¹ (C=N)

MS: Molekülion 365

NMR(CDCl₃): Schwerpunkt 1.42 ppm m (4H, -CH₂-); 2.23 s (12H, Ar-CH₃ und -CH₃); 2.53 und 2.96 jeweils d (4H, AB-Spektrum für Ar-CH₂-N); 3.25 m (2H, N-CH₂); 6.25 s (2H, OH, austauschbar); 6.75 s (4H, arom.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 28

1.0 g Verbindung 28, 2.72 g Quecksilberoxid und 4.74 g AeDTA (=8 Oxid.-Äquiv.). Base 28 wird gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol zugegeben. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: braunrot.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 251 ml 0.1 N-NH₄SCN
(8 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 143 ml 0.1 N-NH₄SCN (57% d.Th.)

Basenphase: 460 mg; dc zu ca. 75% Ausgangsverbindung.
Phenolphase: 420 mg; dc 3 Verbindungen. Der Hauptpunkt kristallisiert nach Ätherzugabe. Es handelt sich um das Dilactam 111.

Schmp.: 127° (Benzol/Cyclohexan) Ausb.: 260 mg (24.2% d.Th.)
C₂₀H₂₈N₂O₃ (344.4) Ber.: C 69.74 H 8.19 N 8.13
Gef.: C 69.88 H 8.18 N 8.46

MS: Molekülion 344

IR(KBr): 3400 (OH) und 1625 cm⁻¹ (C=O)
NMR(CDCl₃): δ 1.8 ppm m (8H, -CH₂-); 2.2 s (6H, -CH₃); 2.32 m (4H, -CH₂-C=O); 3.1 m (2H, N-CH₂-, para-st. Piperidon); 3.42 m (2H, N-CH₂-, o-ständiger Piperidonrest); 4.4/4.6 je s (4H, Ar-CH₂); 6.78 s (1H, aromat.); 9.7 s (1H, OH, austausch).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 112

0.5 g Verbindung 112, 1.06 Quecksilberoxid und 1.84 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Phenolamin 112 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zugetropft. Quecksilberabscheidung nach 5 Min.; Färbung nach 1 Std.: braunrot.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 98 ml 0.1 N-NH₄SCN
(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 63 ml 0.1 N-NH₄SCN (64% d.Th.)

Basenphase: 210 mg; dc neben anderen Reaktionsprodukten überwiegend Ausgangsverbindung.

Phenolphase: 130 mg; kristallisiert. Es handelt sich um 1-[(4-Hy-

droxy-phenyl)-äthyl]-piperidon-(2) (114).

Schmp.: 132° (Benzol) Ausb.: 60 mg (11.3% d.Th.)

C₁₃H₁₇NO₂ (219.2) Ber.: C 71.20 H 7.82 N 6.39

Gef.: C 70.94 H 7.62 N 6.16

MS: Molekülion 219

IR(KBr): 3400 (OH) und 1605 cm⁻¹ (C=O)NMR(C₅D₅N): δ 1.55 ppm m (4H, -CH₂-); 2.36 m (2H, -CH₂-C=O); 2.98 m (4H, N-CH₂ und Ar-CH₂-); 3.6 m (2H, N-CH₂-CH₂-Ar); 7.2 s (4H, arom.); 8.1 s (1H, OH, sehr breit, austauschbar).Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 113

0.5 Verbindung 113, 1.13 g Quecksilberoxid und 1.96 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Verbindung 113 wird, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, zusetropft. Quecksilberabscheidung nach 5. Min.; Färbung nach 1 Std.: dunkelbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 104 ml 0.1 N-NH₄SCN(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 69 ml 0.1 N-NH₄SCN (66% d.Th.)Basenphase: 340 mg; dc überwiegend 65.

Phenolphase: 80 mg; dc mind. 5 Verbindungen, kristallisiert.

MS der Phenolphase: Peak bei 205 entspricht dem Lactam 115.IR der Phenolphase (KBr): 3100 (OH) und 1640 cm⁻¹ (C=O). Dies bestätigt auch ein Lactam.Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 116

1.0 g Verbindung 116, 2.47 g Quecksilberoxid und 4.23 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach 5 Min. Dunkelbraune Färbung nach 1 Std.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 228 ml 0.1 N-NH₄SCN(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 148 ml 0.1 N-NH₄SCN

Basenphase: 520 mg; dc mindestens 10-12 Punkte.

Phenolphase: 410 mg; dc fast einheitlich. Es handelt sich um N-Benzyl-piperidon-(2) (119).

Sdp.: 148-151⁰ Lit.⁶⁹⁾ 164-165⁰ Lit.⁶⁹⁾ 193⁰

Ausb.: 310 mg (28% d.Th.)

C₁₂H₂₅NO (189.3) Ber.: C 73.15 H 7.99 N 7.40

Gef.: C 73.32 H 7.86 N 7.24

MS: Molekülion 189

NMR(CDCl₃): δ 1.7 ppm m (4H, -CH₂-); 2.38 m (2H, -CH₂-C=O); 3.14 m (2H, N-CH₂-); 4.09 s (Ar-CH₂-); 7.28 s (5H, arom.).

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 117

1.0 g Verbindung 117, 2.12 g Quecksilberoxid und 3.68 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach 5 Min.. Färbung nach 1 Std.: braun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 196 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 119 ml 0.1 N-NH₄SCN (60% d.Th.)

Sowohl Basenphase (ca. 12 Produkte) als auch die Phenolphase (6 Produkte) sind sehr uneinheitlich. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 118

1.0 g Verbindung 118. 2.29 g Quecksilberoxid und 3.96 g AeDTA (=4 Oxid.-Äquiv.). Quecksilberabscheidung nach 10 Min.. Färbung nach 1 Std.: dunkelbraun.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber.: 211 ml 0.1 N-NH₄SCN

(4 Oxid.-Äquiv.) Gef.: 134 ml 0.1 N-NH₄SCN (63.5% d.Th.)

68) S.Sugasawa und T.Fujii, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 6, 587 (1958)

69) A.Binz und C.Räth, Ann. 489, 107 (1931)

Sowohl die Basenphase (ca. 10 Produkte) als auch die Phenolphase (12 Produkte) sind sehr uneinheitlich. Von einer Aufarbeitung wurde abgesehen.

5. BORKOMPLEXBILDUNG VON PHENOLMANNICHBASENAllgemeine Darstellung

Tetraphenylidiboroxid (=TPDBO) und Mannichbase (Verhältnis 1:2) werden, getrennt in jeweils 10 ml 99proz. Äthanol gelöst, unter magnetischem Rühren zusammengegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dem Absaugen aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Borkomplex von 121

1-Diphenylboryloxy-4-methyl-2-[α -piperidino-methyl]-benzol (122)

Darstellung mit 334 mg (1 mMol) TPDBO und 410 mg (2 mMol) Base 121.

Schmp.: ab 217⁰ unter Zersetzung. Ausb.: 610 mg (83% d.Th.)

C₂₅H₂₈BNO (369.3) Ber.: C 81.30 H 7.64 N 3.79

Gef.: C 81.02 H 7.66 N 3.52

MS: Molekülion 369

NMR(CDCl₃): s. Abb. 13 und 13a

Borkomplex von 26

1-Diphenylboryloxy-5,6-dimethyl-2-[α -piperidino-methyl]-benzol (124)

Darstellung mit 334 mg TPDBO (1 mMol) und 438 mg (2 mMol) Base 26.

Schmp.: 196-198⁰ Ausb.: 590 mg (77% d.Th.)

C₂₆H₃₀BNO (383.3) Ber.: C 81.47 H 7.89 N 3.66

Gef.: C 81.15 H 7.81 N 3.64

MS: Molekülion 383

NMR(CDCl₃): δ 1.6 ppm m (6H, -CH₂-); um 2.3 (6H, -CH₃); 2.49 m und um 3.2 m (4H, N-CH₂-); 3.6 und 3.96 (2H, Ar-CH₂- von geschlossener und offener Form); 6.66 s (2H, aromat.); 7.18-8.0 m (10H, aromat.).
+ D₂O: Signaländerung der aromat. Methylgruppen und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.

Borkomplex von 351-Diphenylboryloxy-3,6-dimethyl-2-[α -piperidino-methyl]-benzol (124)

Darstellung mit 222 mg (0.75 mMol) TPDBO und 330 mg (1.5 mMol) Base 35.

Schmp.: 184° Ausb.: 430 mg (75% d.Th.)

C₂₆H₃₀BNO (383.3) Ber.: C 81.47 H 7.89 N 3.66

Gef.: C 81.20 H 8.05 N 3.68

MS: Molekülion 383

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (6H, -CH₂-); um 2.2 und 2.5 (6H, -CH₃); um 3 m (4H, N-CH₂-); 3.68 und 3.92 (2H, Ar-CH₂- von geschlossener und offener Form); 6.5-8.0 m (12H, arom.).+ D₂O: Änderung der arom. Methylgruppen und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.Borkomplex von 291-Diphenylboryloxy-3,5,6-trimethyl-2-[α -piperidino-methyl]-benzol (125)

Darstellung mit 222 mg (0.75 mMol) TPDBO und 350 mg (1.5 mMol) Base 29.

Schmp.: 179-182° Ausb.: 525 mg (88% d.Th.)

C₂₇H₃₂BNO (397.4) Ber.: C 81.60 H 8.11 N 3.52

Gef.: C 81.70 H 7.88 N 3.58

MS: Molekülion 397

NMR(CDCl₃): δ 1.5 ppm m (6H, -CH₂-); 2.1-2.5 (9H, -CH₃); um 3.2 m (4H, N-CH₂); 3.68 und 3.93 (2H, Ar-CH₂ von geschlossener und offener Form); 6.5 s (1H, arom.); 7.14-8.0 m (10H, arom.).Borkomplex von 381-Diphenylboryloxy-6-isopropyl-3-methyl-2-[α -piperidino-methyl]-methyl-benzol (126)

Darstellung mit 177 mg (0.5 mMol) TPDBO und 247 mg (1 mMol) Base 38.

Schmp.: 199° Ausb.: 285 mg (70% d.Th.)

C₂₈H₃₄BNO (411.4) Ber.: C 81.74 H 8.33 N 3.40

Gef.: C 81.51 H 8.33 N 3.42

MS: Molekülion 411

NMR(CDCl₃): s. Abb. 14 und 14a

Borkomplex von 41

1-Diphenylboryloxy-3-isopropyl-6-methyl-2-(α -piperidino-methyl)-benzol (127)

Darstellung mit 177 mg (0.5 mMol) TPDBO und 247 mg (1 mMol) Base
41.

Schmp.: 216° Ausb.: 260 mg (63% d.Th.)

C₂₈H₃₄BNO (411.4) Ber.: C 81.74 H 8.33 N 3.40

Gef.: C 82.02 H 8.35 N 3.55

MS: Molekülion 411

NMR(CDCl₃): δ 1.2 ppm angesp. d (6H, -CH(CH₃)₂); 1.5 m (6H, -CH₂-); 2.22 und 2.48 (3H, -CH₃); um 3 m (4H, N-CH₂ und 1H, CH(CH₃)₂); 3.8 und 4.15 (2H, Ar-CH₂); 6.6-8.0 m (12H, arom.).

+ D₂O: Änderung der aromatischen Methylgruppe und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.

Borkomplex von 37

1-Diphenylboryloxy-3,6-dimethyl-2,4-bis-(α -piperidino-methyl)-benzol (128)

Darstellung mit 168 mg (0.5 mMol) TPDBO und 316 mg (1 mMol) Base
37.

Schmp.: 179-182° Ausb.: 290 mg (60% d.Th.)

C₃₂H₄₁BN₂O (480.5) Ber.: C 79.98 H 8.60 N 5.83

Gef.: C 79.80 H 8.52 N 5.76

MS: Molekülion 480

NMR(CDC1₃): δ 1.5 ppm m (12H, -CH₂-); 2.1 (3H, -CH₃); um 2.4 m (4H, N-CH₂ und 3H, -CH₃); um 3.3 m (4H, N-CH₂ und 2H, Ar-CH₂, para zu OR); 3.7 und 3.96 (2H, Ar-CH₂, ortho); 7.05-8.0 m (11H, aromat.).
+ D₂O: Änderung der aromat. Methylgruppe und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.

Borkomplex von 40

1-Diphenylboryloxy-6-isopropyl-3-methyl-2,4-bis-[α -piperidino-methyl]-benzol (129)

Darstellung mit 177 mg (0.5 mMol) TPDBO und 345 mg (1mMol) Base 40.

Schmp.: 191⁰ Ausb.: 310 mg (61% d.Th.)

C₃₄H₄₅BN₂O (510.5) Ber.: C 80.00 H 8.89 N 5.49

Gef.: C 80.35 H 9.04 N 5.56

MS: Molekülion 510

NMR(CDC1₃): δ 1.5 ppm m (12H, -CH₂- und 6H, -CH(CH₃)₂); 2.18 (3H, -CH₃); 2.5 m (4H, N-CH₂); um 3.1-3.8 m (4H, -N-CH₂, 2H, Ar-CH₂, para zu OR und 1H, CH(CH₃)₂); 4.0 (2H, Ar-CH₂, ortho) 7.1-8.0 m (11H, aromat.).

+ D₂O: Änderung der Isopropylgruppe, der aromat. Methylgruppe und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.

Borkomplex von 43

1-Diphenylboryloxy-3-isopropyl-6-methyl-2,4-bis-[α -piperidino-methyl]-benzol (130)

Schmp.: 201⁰ Ausb.: 340 mg (66% d.Th.).

C₃₄H₄₅BN₂O (510.5) Ber.: C 80.00 H 8.89 N 5.49

Gef.: C 79.69 H 8.84 N 5.46

MS: Molekülion 510

NMR(CDCl₃): δ 1.1-1.8 ppm m (6H, -CH(CH₃)₂ und 12H, CH₂); 2.15 (3H, -CH₃); 2.4 m (4H, N-CH₂); um 3.4 m (4H, N-CH₂; 2H, Ar-CH₂, para zu OR und 1H, CH(CH₃)₂); 3.9 (2H, Ar-CH₂, ortho); 6.92-8.0 m (11H, aromat.).

+ D₂O: Änderung der aromat. Methylgruppe und der dem Stickstoff benachbarten Protonen.

6. NUCLEOPHILE AUSTAUSCHREAKTIONEN VON PHENOLMANNICHBASEN

Versuchsbedingungen

Umsetzung in 50proz. Alkohol mit AeDTA-Zusatz (A)

1.0 g Base wird in 50 ml 50proz. Alkohol gelöst. Dazu wird die gleiche Menge AeDTA wie bei einer Dehydrierung mit 4 Oxid.-Äquivalenten gegeben. Der Reaktionsansatz wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann wird analog der Dehydrierung aufgearbeitet.

Umsetzung in 50proz. Alkohol mit Essigsäurezusatz (B)

Umsetzung wie unter A, nur daß an Stelle der AeDTA Essigsäure tropfenweise bis ca. pH 4.5 zugegeben wird.

Dehydrierung (C)

Durchführung wie unter Kapitel 4 beschrieben.

Umsetzung in 99 oder 50proz. Alkohol (D) und (E)

Umsetzung wie unter A jedoch ohne Zusatz.

A) p-substituierte Phenolmannichbasen

Umsetzung von 76 und 77 nach A und B in 50proz. Äthanol

Sowohl bei der Umsetzung nach A als auch nach B werden die gleichen Ergebnisse wie bei der Dehydrierung erhalten. Bei den beiden Punkten der Phenolphase (620-740 mg) handelt es sich um 1-Hydroxy-1-phenyl-1[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan (130) und 1-Äthoxy-1-phenyl-1[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan (131). Das Verhältnis von 130 zu 131 beträgt 1:2.

Die Phenolphase kristallisiert und durch Waschen mit Petroläther kann 130 isoliert werden.

Schmp.: 114⁰ (Cyclohexan) Ausb.: 230 mg (ca. 25-30% d.Th.)

C₁₅H₁₆O₂ (228.3) Ber.: C 78.92 H 7.06

Gef.: C 79.21 H 6.98

MS: Molekülion 228

NMR(CDCl₃): δ 2.2 ppm s (6H, -CH₃); um 4.8 (2H, OH, sehr breit, austauschbar); 5.7 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.9-7.4 m (7H, arom.).

Die Petrolätherextrakte werden vom Lösungsmittel befreit. Es resultiert ein Öl, das beider Destillation thermische Zersetzung erleidet. Es tritt hierbei wieder das Chinon-Methid auf, das sich dc nachweisen läßt, daneben finden Polymerisationsreaktionen statt.

Ausb. an 131: 460 mg (ca. 50% d.Th.)

C₁₇H₂₀O₂ (256.3) Verbrennung unbefriedigend

MS: Molekülion 256

NMR(CDCl₃): δ 1.25 ppm t (3H, -CH₃); 2.2 s (6H, -CH₃); 3.5 q (2H, -CH₂-CH₃); 3.7 s (1H, OH, breit, austauschbar); 5.21 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.9-7.4 m (7H, arom.).

Umsetzung von 86 und 87 nach A und B in 50proz. Methanol

Hier erhält man in der Phenolphase (ca. 600-700 mg) Verbindung 130 und den Methyläther 132 im Verhältnis 1:9. 130 wird wie oben abgetrennt. Das verbleibende Öl konnte wieder nicht analysenrein destilliert werden.

C₁₆H₁₈O₂ (242.3)

MS: Molekülion 242

NMR(CDCl₃): δ 2.2 s (6H, -CH₃); 3.38 s (3H, O-CH₃); 4.60 s (1H, OH, austauschbar); 5.18 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.9-7.4 m (7H, arom.).

Umsetzung von 77 nach D und E

Dc-Untersuchung nach Ablauf der Reaktion zeigt max. 10% Umsetzung.

Umsetzung von 53 nach A und B in 50proz. Methanol

In der Phenolphase sind zwei Hauptpunkte im Verhältnis 8:2 erkennbar. Dabei handelt es sich um 4-(α -Hydroxy-methyl)-2,3,5,6-tetramethyl-phenol (134) und 4-(α -Methoxy-methyl)-2,3,5,6-tetramethyl-phenol (133).

Verbindung 133 erhält man rein durch Umkristallisation aus Äther/Petroläther.

Schmp.: 98° Ausb.: 300 mg (36% d.Th.)

$C_{12}H_{18}O_2$ (194.3) Ber.: C 74.19 H 9.34

Gef.: C 73.92 H 9.56

MS: Molekülion 194

NMR($CDCl_3$): δ 2.1 und 2.3 ppm s (12H, $-CH_3$); 3.41 s (3H, $O-CH_3$); 4.48 s (2H, $Ar-CH_2-$); 5.04 s (1H, OH, austauschbar).

Nachweis der Verbindung 134

NMR der Phenolphase des aufgearbeiteten Reaktionsansatzes (= Mischspektrum von 133 und 134) ($CDCl_3$):

134 läßt sich an der Lage des Singulett für die Methylengruppe erkennen. Gegenüber 133 ist dieses Signal durch die benachbarte Hydroxy Funktion um 0.23 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Umsetzung von 53 nach D

Nach 1 Stunde war nur minimale Reaktion eingetreten.

Umsetzung von 48 nach A und B in 50proz. Äthanol

Nach 1 Stunde war zu etwa 10% Umsetzung eingetreten. Die Aufarbeitung ergab 90 mg in der Phenolphase. Sie bestand überwiegend aus 4-(α -Äthoxy-methyl)-2,5-dimethyl-phenol (135) (authentische Vergleichssubstanz).

Schmp.: 110° (Ligroin) Ausb.: 80 mg (8% d.Th.)

$C_{11}H_{16}O_2$ (180.2) Ber.: C 73.30 H 8.95

Gef.: C 73.40 H 8.88

MS: Molekülion 180

NMR($CDCl_3$): δ 1.25 t (3H, $-CH_3$); 2.15 und 2.25 s (6H, $-CH_3$); 3.56 q (2H, $-CH_2-CH_3$); 4.4 s (2H, $Ar-CH_2$); 4.7 s (1H, OH, austauschbar); 6.48 und 7.0 s (2H, aromat.).

Umsetzung von 7 nach A und B in 50proz. Äthanol

Nach 1 Stunde war max. zu 5% Umsetzung erfolgt, die Base 7 konnte fast völlig rückgewonnen werden.

B) o-substituierte PhenolmannichbasenUmsetzung von 121 nach A und B in 50proz. Äthanol

Es trat keine Reaktion ein.

Umsetzung von 70 nach A und B in 50proz. Methanol

In Phenolphase (860 mg) sind 2 Hauptprodukte erkennbar. Es handelt sich wie bei der Dehydrierung um 1-Hydroxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl]-methan (137) (1 Teil) und den Methyläther dieser Verbindung (138) (9 Teile). Durch Destillation läßt sich der Äther 138 isolieren.

Sdp._{0,2} 110-115° Ausb.: 540 mg (57% d.Th.).

C₁₅H₁₆O₂ (228.3) Ber.: C 78.92 H 7.06

Gef.: C 79.45 H 7.36

MS: Molekülion 228

NMR(CDCl₃): δ 2.2 ppm s (3H, -CH₃); 3.45 s (3H, O-CH₃); 5.38 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.67-7.45 m (8H, aromat. und 1H, OH, austauschbar).

Umsetzung von 70 nach A und B in 50proz. Äthanol

Das Verhältnis des Äthers 136 zum Alkohol 137 beträgt ca. 2:1. Isolierung des Äthers durch Destillation.

Sdp._{0,2} 115-120° Ausb.: 490 mg (50% d.Th.)

C₁₆H₁₈O₂ (242.3) Ber.: C 79.31 H 7.49

Gef.: C 79.47 H 7.13

MS: Molekülion 242

NMR(CDCl₃): δ 1.3 ppm t (3H, -CH₃); 2.2 s (3H, -CH₃); 3.55 α (2H, -CH₂-CH₃); 5.49 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.65-7.4 m (8H, aromat.); 8.0 s (1H, OH, austauschbar).

Umsetzung von 70 nach A und B in 50proz. Isopropanol

Das Verhältnis des Äthers 139 zum Alkohol 137 beträgt 1:1. Isolierung des Isopropyläthers 139 durch Destillation.

Sdp._{0.2} 130-135° Ausb.: 260 mg (24% d.Th.)

C₁₇H₂₀O₂ (256.3) Ber.: C 79.65 H 7.86

Gef.: C 79.38 H 8.02

MS: Molekülion 256

NMR(CDCl₃): δ 1.24 ppm d (6H, -CH₃); 2.19 (3H, -CH₃); 3.80 h (1H, -CH(CH₃)₂); 5.60 s (1H, (Ar)₂CH-); 6.65-7.4 (8H, aromat.) 8.17 s (1H, OH, austauschbar).

Nachweis der Verbindung 137 bei Umsetzung von 70

Verbindung 137 läßt sich anhand der Kernresonanzspektren der Phenolphase der aufgearbeiteten Reaktionsansätze erkennen. Man erhält ein Mischspektrum von Äther und 137. Das Singulett des Methinprotons ist im Alkohol 137 durch die benachbarte Hydroxylgruppe um 0.33-0.38 ppm gegenüber den Äthern zu tieferem Feld verschoben und liegt bei δ 5.82 ppm.

Umsetzung von 68 nach A und B in 50proz. Äthanol

Man erhält die gleichen Ergebnisse wie bei der Umsetzung von 70.

Umsetzung von 73 nach A und B

Nach einer Stunde war zu ca. 30% Prozent Umsetzung eingetreten. Das Protonenresonanzspektrum der Phenolphase zeigt 140 und 141 im Verhältnis 7:3.

NMR(CDCl₃, Mischspektrum von 140 und 141): 1.38 ppm t (-CH₃); 3.76 q (-CH₂-CH₃); 6.36 s (Methinproton des Äthers); 6.72 (Methinproton des Alkohols); 7.1-7.9 m (aromat. Protonen + OH, austauschbar).

Umsetzung von 75 nach A und B in 50proz. Äthanol

Nach 1 Stunde Reaktionszeit wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand. Nach Waschen mit wenig kaltem Äther wird aus Äther umkristallisiert. Man erhält 7-[α-Äthoxy-benzyl]-chinolin-8-ol (142)

Schmp.: 96° Ausb.: 210 mg (24% d.Th.)

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279.3) Ber.: C 77.39 H 6.13 N 5.01

Get.: C 77.18 H 6.17 N 4.77

MS: Molekülion 279

NMR($CDCl_3$): δ 1.3 ppm t (3H, $-CH_3$); 3.6 q (2H, $-CH_2-CH_3$); 6.11 s (1H, $\sphericalangle CH-$); 7.14-7.75 m (8H, aromat. + 1H, OH, austauschbar); 8.05 dd (1H, aromat., H-4, $J_O = 8$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz); 8.72 dd (1H, aromat., H-2, $J_O = 4$ Hz, $J_m = 1.5$ Hz).

Umsetzungen nach D

Bei keiner Verbindung trat eine Reaktion ein.

L E B E N S L A U F

Am 24. April 1947 wurde ich als Sohn des Alfred und der Liselotte Miller, geb. Hölzle, in Kirchheim unter Teck geboren. Ich habe noch vier Geschwister.

Nach den Grundschuljahren von 1953 bis 1957 besuchte ich neun Jahre das Kirchheimer Gymnasium und legte dort im Februar 1966 die Reifeprüfung ab. Anschließend begann ich am 1. April die Praktikantenzeit in der Bahnhof-Apotheke in Reutlingen. Die Ausbildungszeit endete am 31. März 1968, nachdem ich das Vorexamen bestanden hatte.

Im Sommersemester 1968 studierte ich an der Technischen Hochschule Stuttgart Chemie und begann im Wintersemester 1968/1969 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Pharmaziestudium, das ich am 12. Oktober 1971 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Im Januar 1972 begann ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle am Institut für Pharmazie mit der Abfassung der vorliegenden Dissertation. Ebenfalls seit Januar 1972 bin ich als wissenschaftlicher Assistent tätig.

Seit dem 19. Mai 1972 bin ich mit der Apothekerin Ulrike Häusler verheiratet. Unser Sohn Daniel wurde am 21. Februar 1973 geboren.

